

NR 2002:13

# Kyla, hälsa och läkemedel

*Hans Lundgren,<sup>1</sup> Staffan Gyllerup,<sup>2</sup> Ingvar Holmér<sup>3</sup>  
och Bengt W Johansson<sup>4</sup> (red)*

1. Vårdcentralen, Borrby
2. Vårdcentralen Husensjö, Helsingborg
3. Arbetslivsinstitutet, Stockholm
4. Universitetssjukhuset MAS, Malmö

ARBETE OCH HÄLSA | VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE

ISBN 91-7045-652-6 ISSN 0346-7821 <http://www.niwl.se/>



## **Arbete och Hälsa**

Arbete och Hälsa är en av Arbetslivsinstitutets vetenskapliga skriftserier. Serien innehåller arbeten av såväl institutets egna medarbetare som andra forskare inom och utom landet. I Arbete och Hälsa publiceras vetenskapliga originalarbeten, doktorsavhandlingar, kriteriedokument och litteraturöversikter.

Arbete och Hälsa har en bred målgrupp och ser gärna artiklar inom skilda områden. Språket är i första hand engelska, men även svenska manus är välkomna.

Instruktioner och mall för utformning av manus finns att hämta på Arbetslivsinstitutets hemsida <http://www.niwl.se/>

Där finns också sammanfattningar på svenska och engelska samt rapporter i fulltext tillgängliga från och med 1997 års utgivning.

### **ARBETE OCH HÄLSA**

---

Redaktör: Staffan Marklund  
Redaktion: Mikael Bergenheim, Anders Kjellberg, Birgitta Meding, Bo Melin, Gunnar Rosén och Ewa Wigaeus Tornqvist

© Arbetslivsinstitutet & författare 2002  
Arbetslivsinstitutet,  
112 79 Stockholm

ISBN 91-7045-652-6  
ISSN 0346-7821  
<http://www.niwl.se/>  
Tryckt hos Elanders Gotab, Stockholm

# Inledning

För att samla och utbyta kunskap och erfarenheter om läkemedels funktion och användning i kallt klimat arrangerade Arbetslivsinstitutet ett vetenskapligt symposium i ämnet "Läkemedel och kyla". Detta skedde i samarbete med sällskapet Societas pro Scientia Frigoris, en ideell, obunden organisation för främjande av kunskap och informationsspridning om människan och kyla. Symposiet hölls under två dagar i februari år 2000 på Snogeholms slott i södra Skåne. Inbjudna var ett tiotal ledande forskare representerande olika forskningsområden men med det gemensamma att de i sin forskning bland annat studerar effekter av kyla.

Bakgrunden till den ökade dödligheten i hjärt-kärlsjukdom under vinterhalvåret kan sannolikt till en del tillskrivas den ökade sympatikusaktiviteten och därmed stegring av hjärtfrekvens och blodtryck som kyla ger upphov till.

Astman inte bara förvärras utan kan sannolikt även framkallas av inandning av stor mängd kall luft. Mekanismen här synes gå via en "uttorkning" av det vätskelager som bekläder den nedre delen av bronkträdet.

Mycket har vi att lära från studier av det vintersovande djuret igelkotten som klarar av att sänka kroppstemperaturen utan att få oregelbundenheter i sin hjärt-rytm.

Läkemedelsförskrivningen ser olika ut i landet, det vet vi, men vilka konsekvenserna blir av detta för de människor som under sin fritid eller yrke vistas i ett kallt klimat vet vi betydligt mindre om. Här öppnar sig behovet av ny forskning!

Ett intressant föredrag handlade om aerosolinhalatorers bristande funktion vid kall väderlek. Något som förskrivande läkare har all anledning att upplysa sina patienter om.

Men kyla behöver inte bara vara människans fiende utan kan även vara i dennes tjänst. Detta framhölls i två föredrag. Ett om nedkylning i samband med kirurgiska ingrepp och i ett annat om behandling vid idrottsskador.

Ett särskilt föredrag behandlade läkemedelseffekters beroende av kroppstemperaturen. Detta är litet känt, men är viktigt, då nedkylning, hypotermi, blir alltmer accepterat som ett terapeutiskt hjälpmedel vid en lång rad sjukdomar.

Även om många frågetecken kvarstår finns en hel del kunskap inom området. Symposieboken kan ses som en kunskapskälla för medicinsk personal inom företagshälsovård, på vårdcentraler och på sjukhus bland annat vid behandlingen av nerkylda och vid förskrivning av olika läkemedel.

Boken kan även ses som inspirationskälla för forskare inom ämnet då olika forskningsfält kan befrukta varandra med idéer och nya modeller att arbeta utifrån.

Symposiet genomfördes med stöd från Arbetslivsinstitutet, Socialstyrelsen, Astra Zeneca AB, Novartis, Knoll Läkemedel, Item Development AB.

Hans W Lundgren, Staffan Gyllerup, Ingvar Holmér, Bengt W Johansson.

# Introduction

With the purpose of compiling knowledge and experiences about function and use of drugs and medication under cold conditions the National Institute for Working Life (Arbetslivsinstitutet) in collaboration with Societas pro Scientia Frigoris, an independent and non-profit organisation for promotion of knowledge of man and cold, arranged an interdisciplinary symposium on the theme "Drugs and Cold".

The symposium was held during two days in Februari 2000 at the castle of Snogeholm in the southern part of Sweden. Ten leading scientists with different background were invited to talk about their specific subject.

One of the possible explanations to the increased mortality during the winter season could be the increased activity of the sympathetic nervous system leading to a rise in heart rate and in blood pressure.

Inhalation of great amounts of cold and dry air, could not only worsen the symptoms of bronchial asthma, but probably even initiate a hypersensitive reaction in the respiratory tract. Some studies of cross country skiers point in that direction.

For the asthmatics and their doctors the findings that freone based inhalators may not function properly in cold air, should be of the greatest interest.

Studies of the hedgehog's heart, a hibernator, yield new knowledge of mechanisms giving rise to arrhythmia during hypothermia.

Of great interest is the study of prescribing patterns by doctors in different climate areas of our country. Furthermore, the knowledge of the effects of drugs and their kinetics during hypothermia is little considered in clinical practise.

Drug effects and dependence of body temperature was discussed. This dependence is not well known, but important, because hypothermia becomes more and more accepted as a therapeutic aid in the treatment of several diseases.

But cold can also be a friend. Two lectures dealt with this aspect. One concerned the beneficial effects of cold during surgery and another cold treatment of acute tissue injuries.

We hope that the Proceedings of this symposium will advance the knowledge of interaction effects of cold and drugs among clinicians, health care personnel as well as outdoor people and at the same time being a well of inspiration for future research.

The symposium was supported by grants from the National Institute for Working Life, National Social Board, Astra Zeneca AB, Novartis, Knoll, and Item Development.

Hans W Lundgren, Staffan Gyllerup, Ingvar Holmér, Bengt W Johansson.

# Innehåll

Inledning

Introduction

Klimatologiska aspekter på läkemedelsförskrivning – en pilotstudie <i>Staffan Gyllerup</i>	1
Läkemedelseffekter vid hypotermi <i>Bengt W Johansson</i>	7
Freonbaserade inhalationsaerosolers funktion försämras eller uteblir i kyla <i>Hans W Lundgren, Ingvar Holmér och Göran Lidén</i>	16
Behandling av högt blodtryck i kallt klimat och effekter av antihypertensiva läkemedel vid exponering för kyla <i>Sirkka Keinänen-Kiukaanniemi</i>	23
Kylbehandling av idrottsskador <i>Ola Thorsson</i>	28
Inandning av stor mängd kall luft kan ge upphov till astma? <i>Hans Lundgren</i>	32
Tillförsel av aminosyror under anestesi ger ökad termogenes <i>Eva Selldén</i>	37
Djup hypotermi och cirkulationsstillestånd med hjälp av extracorporeal cirkulation – ett viktigt verktyg vid avancerad kirurgi <i>Stefan Thelin</i>	44
Effekten av hypotermi och dess potential vid behandling av hjärnskador <i>Olav Thulesius</i>	55
Sjukdomar vid arktiska expeditioner <i>Rolf Kjellström</i>	61

# Klimatologiska aspekter på läkemedelsförskrivning – en pilotstudie

*Staffan Gyllerup*

Distriktsläkare, med. dr.

Vårdcentralen Husensjö, Helsingborg

Sedan länge har man känt till att dödligheten i hjärtinfarkt är högre under den kalla delen av året än under den varma (1, 2). Detta samband är noterat på båda halvkloten (3, 4, 5, 6). I Sverige finns ett starkt regionalt samband mellan kyla och hjärtinfarktdödlighet, med hög dödlighet i de kallare delarna av landet (7). I Europa har kalla länder högre hjärtinfarktdödlighet än varma (8). Experimentell köldstimulering leder till blodtrycksstegring (9). Några studier har visat högre blodtryck under den kallare tiden på året (10, 11). Lipidvärden i blodet är något högre under den kallare delen av året (12). Möjligen är kolesterolvärden något högre i kallare orter i Sverige (13). Det är allmänt känt att en form av kärlekskramp, så kallad köldangina, utlöses av kyla, vilket även är belagt vid studier i köldkammare (14). Det finns även vissa tecken på att kyla kan utlösa astmabesvär (15). En studie har visat på ett samband mellan en högre dödlighet i ischemisk hjärtsjukdom och försäljning av nitrater, likaså en ökad dödlighet i ischemisk hjärtsjukdom i kommuner med hög försäljning av nyare antihypertensiva läkemedel (16).

## **Syfte**

Syftet med denna pilotstudie var att studera eventuella regionala samband mellan kyla och försäljning av läkemedel vid hjärt-kärlsjukdom och astma.

## **Metod**

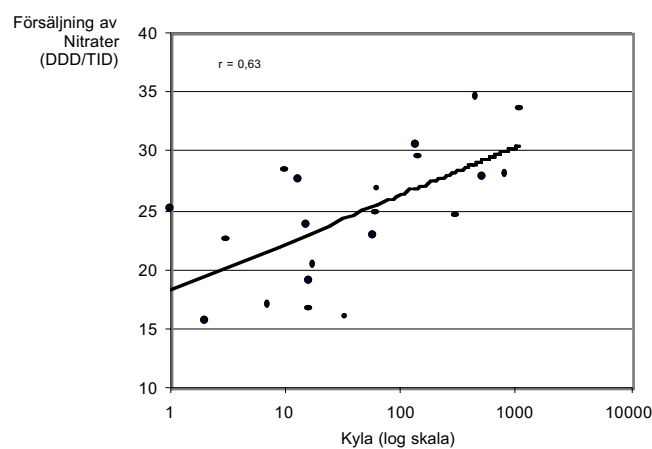
Sveriges län användes som enhet. Uppgifter om temperatur räknades fram genom hur många gånger temperaturen varit under  $-20^{\circ}\text{C}$  under en 10-årsperiod vid fem dagliga temperaturmätningar (7). Medelvärdet av resultaten från länets ingående kommuner användes utan vägning.

Försäljning av läkemedel av intresse, dvs. läkemedel vid hjärt-kärlsjukdom och inhalationsläkemedel vid astma (ATC koder C01D, C03A, C03E, C07, C08, C09 och C10, resp. R03A och R03B), för år 1999 uppdelat på de 21 länen, hämtades ur register hos Apoteket AB. Redovisning sker i antal försålda definierade dygnsdoser per 1 000 invånare och dag (DDD/TID). De olika läkemedlen studerades var för sig, dessutom summan av de läkemedel som används vid hypertoni och kvoter mellan vissa intressanta läkemedel. Läkemedelsförsäljningen relaterades till

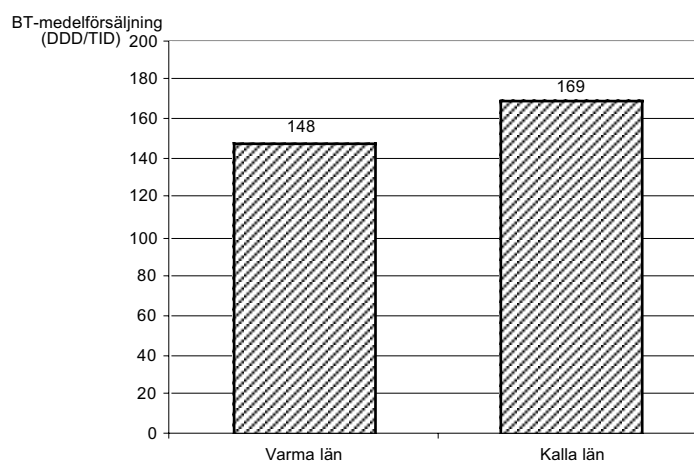
antalet kalla dagar och enkel korrelations beräkning gjordes utan vägning för invånarantal.

## Resultat

Det förelåg ett starkt samband mellan kyla och försäljning av nitratpreparat (Figur 1). Det förelåg också ett samband mellan kyla och försäljning av läkemedel mot hypertoni. I den kallare hälften av landets län var försäljningen av läkemedel mot hypertoni 15 procent högre än i den varmare hälften (Figur 2). Vid analys av de olika läkemedlen som ingick, visade sig sambandet med kyla föreligga hos betablockerare, kalciumblockerare och ACE-hämmare, men inte hos tiazider (Tabell 1).

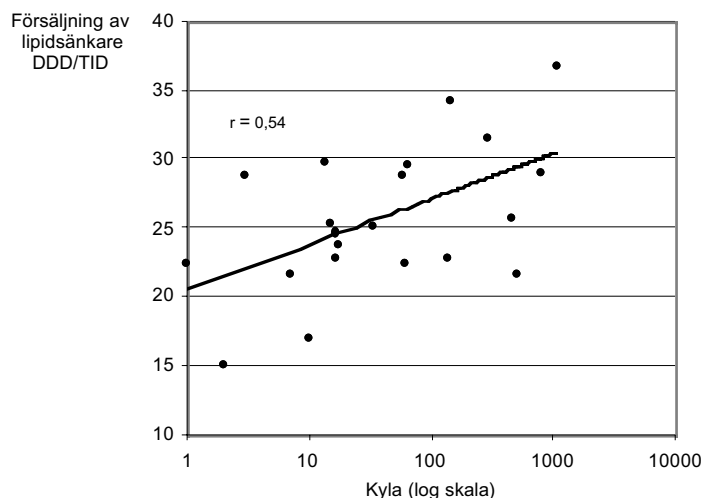


**Figur 1.** Relationen mellan kyla uppmätt i antalet mätningar under  $-20^{\circ}\text{C}$  under dagtid i 10 år och försäljning av nitratpreparat (ATC C01D) i Sveriges län 1999.



**Figur 2.** Blodtrycksmedelförsäljning (Betablockerare, kalciumantagonister, ACE-hämmare och tiazider) 1999 uppdelat i varma och kalla län.

Det förelåg även samband mellan kyla och försäljning av lipidsänkare (Figur 3). Däremot förelåg inga säkra samband mellan kyla och försäljning av medel vid astma (Tabell 1).



**Figur 3.** Relationen mellan kyla uppmätt i antalet mätningar under  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  under dagtid i 10 år och försäljning av lipidsänkande preparat (ATC C10) i Sveriges län 1999.

**Tabell 1.** Korrelationskoefficient ( $r$ ) mellan kyla och försäljning av läkemedel vid hypertoni och astma.

ATC-kod	Läkemedelsgrupp	$r$
<i>Hypertoniläkemedel</i>		
	Beta-blockerare +Ca-antagonist +ACE-hämmare+tiazider+Kombinationsprep	0,66
C08	Ca-antagonister	0,62
C09	ACE-hämmare	0,59
C07	Beta-blockerare	0,48
C03A	Tiazider	0,29
C03E	Kombinationsprep	-0,19
<i>Astmaläkemedel</i>		
R03A	Inhalationsadrenergika	0,37
R03B	Inhalationssteroider	0,11

## Diskussion

Denna pilotstudie visar på intressanta regionala samband mellan klimat och försäljning av läkemedel mot hjärt-kärlsjukdom. Sambandet är starkt. Förvånansvärt är dock avsaknaden av samband mellan kyla och tiazidförsäljning. Nitratförsäljningen är den variabel som bäst borde avspegla förekomst av kärlkramp i befolkningen. Denna preparatgrupp används nästan uteslutande vid kärlkramp.



När det gäller antihypertensiva läkemedel, är det svårare att tolka resultaten eftersom vissa av läkemedlen används även vid andra sjukdomar. Betablockerare och kalciumantagonister används som förebyggande behandling vid kärlkramp såväl som mot hypertoni. ACE-hämmare har utöver hypertoniindikationen även indikationen hjärtsvikt. Hypertoni är dock det vanligaste användningsområdet för samtliga dessa läkemedelsgrupper. Det finns inga tecken på regionala skillnader i användningsområden för dessa läkemedel.

Denna studie visar på ett samband mellan kyla och användning av lipidsänkande läkemedel. I tidigare studier har man sett ett regionalt samband mellan kyla och höga kolesterolvärden (13), vilket kan förklara den högre försäljningen i de kalla delarna av landet.

Frånvaron av samband mellan kyla och försäljning av astmaläkemedel är förbryllande och kan förklaras av att dessa läkemedel även används vid kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL), en sjukdom som till stor del orsakas av rökning. Tidigare studier har visat att andelen rökare är lägre i glesbygd och i de norra delarna av landet (17), så denna faktor som verkar i motsatt riktning.

Denna studie är en pilotstudie och vägningar för åldersskillnader och olika stora folkmängder har ej gjorts. Dessa faktorer kan inverka på resultatet och försvaga de funna sambanden eftersom de kalla länen har färre invånare och en något mer åldrad befolkning.

### **Slutsatser**

Det föreligger ett starkt samband mellan kyla och försäljning av nitratpreparat, vilket torde avspegla förekomst av kärlkrampssjukdom. Det föreligger även ett relativt starkt samband mellan kyla och försäljning av antihypertensiva läkemedel, med reservation för att vissa läkemedel har flera användningsområden. Det föreligger inga säkra samband mellan kyla och försäljning av astmaläkemedel.

Fortsatta studier, där man ökar precisionen genom att gå ner på kommunnivå, försöker analysera huruvida det föreligger regionala skillnader i användningsområden för vissa preparat, försöker kompensera för skillnader i rökvanor och gör kompensationer för folkmängd och åldersfördelning, synes vara indicerade.

Tack till Christina Luthman Apoteket AB för hjälp med försäljningsdata.

## Summary

Climate aspects of drug prescription - a pilot study.

Staffan Gyllerup

Earlier studies have shown a regional association between cold and coronary mortality.

The regional association in Sweden between cold and sales of drugs against cardiovascular diseases and asthma was studied.

There was a strong association between cold and sales of nitrates ( $r=0.63$ ). In the colder counties the sales of antihypertensives were 15 per cent higher. Also an association between cold and sales of lipidlowering drugs was shown, but not between cold and sales of drugs against asthma.

Key words: Cold, sales of drugs, cardiovascular diseases and asthma.

## Referenser

1. Hall P, Mosesson E, Selander K. Utomhustemperatur och mortalitet i hjärt-kärlsjukdomar. *Läkartidningen* 1970;19:2141-5.
2. Rose G. Cold weather and ischemic heart disease. *Brit J Prev Soc Med* 1966;20:97-100.
3. Nyähä S. The cold season and deaths in Finland. *Artic Med Res* 1984;37:20-4.
4. le Roux AA. On the effects of the Rhodesian climate on health. *Cent Afr J Med* 1971;17:31-4.
5. Thakur CP, Anand MP, Shahi MP. Cold weather and myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1987;16:19-25.
6. Baker-Blocker A. Winter weather and cardiovascular mortality in Minneapolis-St Paul. *Am J Public Health* 1982;72:261-5.
7. Gyllerup S, Lanke J, Lindholm LH, Scherstén B. High coronary mortality in cold regions of Sweden. *J Int Med* 1991;230:479-85.
8. Smith WC, Tunstall-Pedoe H. European regional variation in cardiovascular mortality. *Br Med Bull* 1984;40:374-9.
9. Keatinge WK, Coleshaw SRK, Cotter F, Mattock M, Murphy M, Chelliah R. Increase in platelet and red cell counts, blood viscosity and arterial pressure during mild surface cooling; factors in mortality from coronary and cerebral thrombosis in winter, *BMJ* 1984;289:1405-8.
10. Brennan PJ, Greenberg G, Miall WE, Tompson SG. Seasonal variation in blood pressure. *BMJ* 1982;285:919-23.
11. Nyähä S. Adjustment of blood pressure data by season. *Scand J Prim Health Care* 1985;3:99-105.

12. Gordon D, Trost D, Hyde J, et al. Seasonal cholesterol cycles: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial placebo group. *Circulation* 1987;76:1224-31.
13. Gyllerup S, Lanke J, Lindholm LH, Scherstén B. Cold climate is an important factor in explaining regional differences in coronary mortality even if serum cholesterol and other established risk factors are taken into account. *Scott Med J* 1993;38(6):169-72.
14. Lassvik C. *Angina pectoris in the cold. Effects of cold environment and cold air inhalation at exercise tests*. University of Linköping, 1979, Thesis.
15. Larsson K, Tornling G, Gavhed D, Muller-Suur C, Palmberg L. Inhalation of cold air increases the number of inflammatory cells in the lungs in healthy subjects. *Eur Respir J*. 1998;12:825-30.
16. Merlo J, Lindberg G, Lindblad U, Lindgren A, Råstam L, Melander A. Utilization of cardiovascular drugs (blood pressure lowering drugs, lipid lowering drugs and nitrates) and mortality from ischemic heart disease and stroke. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:69-76.
17. Hanning M, Nyström L, Rosén M. *How are You Sweden? Illness and use of medical care in Sweden - studies on conditions of living as tools for planning*. Stockholm. SPRI. 1982.

# Läkemedelseffekter vid hypotermi

*Bengt W Johansson*

Docent, överläkare

Hjärtkliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Sambandet mellan läkemedel och kyla kan manifesteras på olika sätt:

1. Läkemedel kan sänka kroppstemperaturen.
2. Omgivningens temperatur och organismens adaptationsgrad till yttertemperaturen kan påverka fysiologiska processer.
3. Sänkt kroppstemperatur, hypotermi, kan påverka läkemedlens farmakokinetik och farmakodynamik, något som är av stor klinisk betydelse, eftersom hypotermi blir allt vanligare i klinisk praxis som ett värdefullt terapeutiskt hjälpmedel.

## **Läkemedel kan sänka kroppstemperaturen**

Få studier har publicerats om läkemedels effekt på kroppstemperaturen. Den kliniska kunskapen härom är ännu sparsammare. Likväl finns en gammal tradition på detta område. I samband med att hypotermi började användas som ett hjälpmedel att kunna operera på öppet hjärta, försökte man inducera en ”artificiell hibernation” i hopp om att kunna undkomma de rubbningar i hjärtrytmen som hos nonhibernerande däggdjur hindrade att kroppstemperaturen sänktes till alltför låga nivåer, något som de äkta vintersovarna, hibernatorerna, klarade utan att arytmier uppkom (16, 17). Laborit och Huguenard (19) lanserade sin ”cocktail lytique”, som bestod av petidin, prometazin och klorpromazin för att inducera sin ”hibernation artificielle”. Förutom att sänka kroppstemperaturen, bl.a. genom vasodilatation, tillskrevs den lytiska cocktailen många andra effekter, bl.a. på det autonoma nervsystemet. Farmakodynamiskt inducerad hypotermi genomfördes med många olika preparatkombinationer och användes på många olika indikationer och diskuterades livligt i litteraturen på 1950-talet (5).

I slutet av 1900-talet kom rapporter om att vissa preparatgrupper kunde förorsaka hypotermi. Det gällde framför allt neuroleptika, antidepressiva och bensodiazepiner (7, 13, 18). De substanser som i Läkemedelsverkets biverkningsregister uppgivits kunna framkalla hypotermi utgöres av risperidon, klonazepam, klometiazol, kloralhydrat och biperiden.

Många patienter är utsatta för polyfarmaci. Därför är en biverkningsinformation från Läkemedelsverket (12) särskilt övertygande. En 66-årig kvinna med kronisk schizofreni hade reagerat med hypertermi på thioridazin, klorpromazin och levomopromazin. När klonazepam insattes sjönk kroppstemperaturen och normaliserades när preparatet utsattes. Vid förnyad tillförsel av

klonazepam uppträdde åter hypotermi. Liknande reaktion uppkom efter tillförsel av ett annat bensodiazepinderivat, oxazepam.

Apomorfin kan minska kroppstemperaturen, vilket också har visats hos människa. I studier med apomorfin, som stimulerar presynaptiska dopaminreceptorer minskar ämnesomsättningen signifikant i det område av hypotalamus som reglerar kroppstemperaturen (13).

Äldre överlevande efter tillfällig hypotermi har visat sig ha försämrade termoregulatoriska reflexer (7) och hos dessa kan exempelvis barbiturater och neuroleptika framkalla hypotermi, något som kunde ske även efter relativt små doser som 5 mg nitrazepam vid en omgivande temperatur på 27 °C (7).

### **Påverkan av omgivningens temperatur**

Merparten av de studier som ägnar sig åt problematiken hur man bäst skyddar sig mot köldexponering diskuterar metoder att minska värmeförluster genom förbättrade isoleringsmöjligheter. Men en del rapporter har undersökt möjligheterna att öka kyltoleransen genom att modifiera människans termoregulatoriska svar på kyla. De väsentligaste sätten att belysa detta problem har inneburit:

1. Temperaturadaptation
2. Fysisk ansträngning
3. Ökning av termogenesis genom koständring
4. Manipulering av den termoregulatoriska "set-point"
5. Farmakologisk ökning av termogenesis

Det finns ett flertal studier som visar att ändring i omgivningens temperatur leder till att många läkemedel uppvisar olika grad av toxicitet, farmakologisk effekt och svaren kan bli konträrt motsatta (10). Det finns ämnen som har en termogen effekt i en termoneutral och varm omgivning men som uppvisar motsatt effekt i kyla. Som exempel kan nämnas att noradrenalin (34) och amfetamin (33) ökar kroppstemperaturen i en varm omgivning men sänker den i en kall. Andra ämnen som uppvisar ett liknande mönster är lysergysyredietylamid-25, reserpin, 5-hydroxytryptamin, klorpromazin, fenfluramin och isoprenalin (34).

Merparten av dessa resultat har erhållits i djurmodeller. Man har också försökt finna läkemedel som hos människa ökar energiproduktionen och därmed ökar resistensen mot kyla genom att höja kroppstemperaturen (14). Dessa studier har visat att beta-adrenerga agonister kan öka värmeproduktionen både hos djur och människa, inte bara i varm och termoneutral utan också i kall omgivning. Särskilt intresse har ägnats en kombination av efedrin och koffein samt efedrin, koffein och teofyllin som ökade den termoregulatoriska termogenesisen med upp till 18 procent under en tre timmar lång köldexponering i form av 10°C luft och kunde därigenom minska värmeskulden (31). Denna positiva effekt erhöles genom en ökad oxidation av lipider men även av kolhydrater. Även om den exakta cellulära mekanismen är oklar, tycks en ökad sympatikomimetisk effekt vara involverad (25).

Effekter av ändring i omgivningens temperatur kan ske på olika sätt. En mekanism, som inte sällan negligeras, är att kroppstemperaturen påverkas. Något tillspetsat skulle man därför kunna önska att problemställningen skulle vara: hur påverkar kroppstemperaturen ett läkemedels effekt och toxicitet? Under alla omständigheter är det väsentligt att kontrollera omgivningens temperatur och att mäta kroppstemperaturen, när man utför toxicitets- och effektstudier i synnerhet på djur med liten kroppsvikt.

Det finns olika samband mellan ett ämnes toxicitet och omgivningens temperatur. Vanligast är ett toxicitetsminimum som ligger någonstans mellan rumstemperaturen och den termiska neutralitetspunkten, dvs. 17-30°C. Toxiciteten ökar både ovanför och nedanför denna temperatur. Denna U-formade kurva gäller för exempelvis klorpromazin, stryknin, atropin och digitalisglykosider. Ett annat mönster är en kontinuerligt ökande toxicitet med ökande temperatur, något som har beskrivits för dinitrofenal, kortison, efedrin m. fl.

Omgivningstemperaturen har betydelse även för hur olika djurgifter utövar sina effekter. Exempelvis är giftet från en australiensisk spindel, Australian red back spider, 100 gånger mer toxiskt på möss vid 0° och 37°C än vid rumstemperatur, 18-24°C. För en mer detaljerad litteraturgenomgång hänvisas till en översiktsartikel av Fuhrman och Fuhrman (10).

En faktor som är av betydelse i klinisk praxis är dessutom patientens ålder. Collins (6) rapporterar att svaret på köldexponering är mera uttalat hos äldre än yngre vuxna människor och han påpekar detta fynds betydelse för val av preparat i behandlingen av hypertoni.

### **Farmakokinetik/dynamik vid hypotermi**

Sänkning av kroppstemperaturen till en nivå under den normala, hypotermi, är välkänd som en komplikation till långvarig exponering för låga yttertemperaturer. Enstaka fall av poikilotermi hos människa finns beskrivna (21). Hypotermi ensamt eller i kombination med andra terapeutiska åtgärder har förekommit länge (9) men har fått förnyad aktualitet under senare år. Komplikationen hypotermi har således kunnat vändas till sin motsats och utgöra ett värdefullt terapeutiskt hjälpmedel, exempelvis när det gäller att begränsa omfattningen av en myokardiell skada (26) och en cerebral skada, traumatisk (22) eller nontraumatisk (28). Den vanligaste förklaringen till hypotermins gynnsamma effekt är att metabolismen minskar. Detta är med säkerhet en viktig faktor, men det finns hållpunkter för att andra faktorer spelar in. Boris-Möller (4) påpekar i sin avhandling att den måttliga minskning av ämnesomsättningen som uppträder efter enbart ett par graders sänkning av kroppstemperaturen inte är tillräcklig som förklaring till de markant gynnsamma kliniska effekterna. Han pekar på den betydelse som hypotermi kan ha genom att förhindra translokation av proteiner som proteinkinase C (PKC) till cellmembranen. Därigenom hindras deaktivering av PKC, som är involverat i den mekanism som leder till att glutamatnivåerna ökar vid ischemi, något som är en viktig patogenetisk faktor vid cerebral ischemi.

Med tanke på denna allt bredare kliniska bakgrund till användningen av hypotermi som ett terapeutiskt hjälpmedel är det väsentligt att känna till hur ofta använda läkemedel verkar vid olika kroppstemperatur. De patienter, där hypotermi kommer till användning, befinner sig ofta i ett kliniskt kritiskt tillstånd, där användningen av ett stort antal farmaka kan bli aktuellt.

Många kliniker utgår ifrån att farmakas effekt är ungefär densamma vid 37°C som vid 30° C. Den andra extremen representeras av de som anser att medikamenter är verkningslösa vid hypotermi (20), något som snabbt bemöttes av Bjørnstad m. fl. (2). De påpekade att d-sotalol förlänger myocytenes aktionspotential och att denna effekt tredubblas vid en temperatursänkning från 37° C till 27° C, något som visar att medikamenter ingalunda är verkningslösa vid hypotermi; snarare kan effekten potentieras vid låg temperatur. Liknande fynd erhöles för 0-demetylencaïn, ett antiarytmikum som är nära besläktat med flekainid. Denna upptäckt är viktig, eftersom arytmier är vanliga vid uppvärmning av hypoterma patienter, något som inbjuder till användning av antiarytmika: effekten kan bli oönskad med en ökad dispersion och därmed en benägenhet för arytmier.

Det är många olika faktorer, delvis interagerande med varandra, som man måste ta hänsyn till för att förklara ett läkemedels påverkan av kroppstemperaturen (10):

1. Toxicitet och effektduration kan påverkas helt olika av en ändring av kroppstemperaturen. Pentylentetrazols toxicitet är oförändrad under hypotermi, medan effektdurationen förlängs flera hundra gånger.
2. Temperaturen kan påverka effektduration eller intensitet.
3. En sänkning av temperaturen kan avslöja en effekt som inte är uppenbar vid normotermi. Som exempel kan anföras att acetylkolin som inte har någon effekt på isolerat förmak från kanin vid 37° C återupprättar kontraktion, som inhiberas av en temperatursänkning.

Förutom de många komplexa biokemiska mekanismer som antytts ovan och av Boris-Möller (4), är det rimligt att rent hemodynamiska faktorer kan spela in. Om hjärtminutvolymen av någon anledning ändras – och den minskar under hypotermi – kan man förvänta sig att eliminationsmekanismer som är avhängiga blodflödet också förändras. Detta antagande stöds av en fallbeskrivning (11), där en 37-årig man i suicidsyfte tagit 11,2 g sotalol. Man fann att eliminationshastigheten ökade samtidigt som systemblodtrycket gick upp, något som tolkades som ett uttryck för en förbättrad njurfunktion, när betablockaden minskade: sotalol elimineras huvudsakligen via njurarna.

Alla dessa hittills kända – men också ännu okända mekanismer – är inte bara av intresse för de som arbetar i artificiella experimentella situationer, utan är i högsta grad av betydelse för de praktiskt verksamma klinikerna, eftersom hypotermi blivit ett allt vanligare terapeutiskt adjuvans i situationer som kräver tillförsel av läkemedel, som tillhör vitt skilda preparatkategorier. Nedan följer ett antal exempel som delvis är hämtade ur Fuhrman och Fuhrmans översiktsartikel (10).

Speciesskillnader framgår av att klorpromazin förlänger överlevnaden 2,5 gånger hos råttor med en rektaltemperatur på 23°C, medan klorpromazins toxicitet hos kanin ökar vid hypotermi. Samma ökade toxicitet ses hos råtta för pentobarbital.

Detoxifiering har undersökts för morfin på isolerad kaninlever, som perfunderades med blod som innehöll morfin. En sänkning av temperaturen från 37° C till 24° C ökade eliminationshastigheten för fritt morfin med 25 gånger. Hypotermi inducerad efter tillförsel av alkohol till kanin minskade både absorptions- och oxidationshastighet för alkohol.

Hos råttor som kylts till 16-18° C med Giajametoden ökade toxiciteten för kokain och pikrotoxin, under det att den minskade för stryknin. Motsatta resultat erhöles för katt som sövts med barbital. Man diskuterade om skillnaderna möjligen kunde hänga samman med att de aktuella ämnena stimulerade olika nivåer av nervsystemet. Hypotermi påverkade inte toxicitetsgraden av pentylentetrazol, som tycks utöva sin effekt på ett flertal nivåer.

Åtskilliga djurförsök visar att acetylkolins effekt på hjärtat starkt påverkas av temperaturen. Sänkning av temperaturen av isolerade förmak från kanin medförde att all aktivitet upphörde utom ej propagerade pacemakerpotentialer. Vid denna temperatur framkallade acetylkinolin propagerade aktionspotentialer och kontraktion, något som potentiades av fysostigmin men upphävdes av atropin.

Man har länge känt till att hypotermi förlänger adrenalinsvaret, men att dess effekt på hjärtats frekvens och kontraktionsamplitud avtar. Pressoraminer används ofta på intensivvårdsavdelningar med dåliga patienter inklusive hypoterma sådana. Vid tillförsel av pressoraminer till hund vid 36° och 24° C fann man att effekten varade dubbelt så länge vid den lägre temperaturen och effekten av adrenalin, efedrin, metamfetamin, fenylefrin och metoxamin var antingen oförändrad eller måttligt nedsatt, medan effekten av levarterenol på kontraktionskraft och blodtryck var mycket mindre vid hypotermi jämfört med normotermi. Melnikov m fl (23) kunde på isolerade råttförmak visa att jämfört med 35° C isoprenalin vid 28° C ej längre resulterade i en signifikant inotrop effekt och vid 20° C reducerade isoprenalin både kontraktionskraft och effektiv refraktärperiod, något som inhiberades genom tillförsel av propranolol (23). Melnikov påpekar att denna isoprenalinbetingade negativt inotropa effekt kan utgöra ett bekymmer för kliniker som handhar patienter vid kirurgi i hypotermi (24).

Muskelförlamande medel är också en vanligt förekommande preparatgrupp. På katt fann man att tubocurarins blockerande effekt var mindre uttalad vid 25-30° C än vid 38° C, men blockaddurationen påverkades inte. Andra muskelblockerande ämnen som succinylkolin och dekametonium befanns ha en betydligt längre duration vid 31° C än vid 36° C, och hypotermi ökade blockeringsgraden. Således resulterade hypotermi i en motsatt blockadefekt av dessa två senare ämnen jämfört med tubocurarin. Åtskilligt av dessa studier har genomförts även på människa och med likartade resultat.

Kroppstemperaturens betydelse för effekten av muskelrelaxantia stöds av färsk publikationer. Smeulers m fl (29) konkluderar att extracorporeal cirkulation i hypotermi förlänger duration och effekt av uppehållsdos och ändrar rocuroniums



koncentration-respons förhållande, något som kan bero på antingen en ökad känslighet i den neuromuskulära transmissionen och/eller minskad muskelkontraktilitet eller å andra sidan resultatet av en minskad plasmaclearance under hypotermi. Asokumar m fl (1) fann att doxacuriums eliminationshastighet var snabbare vid normoterm än hypoterm extracorporeal cirkulation, och Diefenbach m fl (8) konstaterade att det varierande behovet av atracurium gick parallellt med ändringarna i temperatur snarare än igångsättande eller avslutande av den extracorporeala cirkulationen. Som exempel på hur viktigt det är att undersöka varje preparat individuellt kan framföras Petros m fl (27) studie, där man jämförde alfentanil vid normoterm och hypoterm extracorporeal cirkulation. De fann att halveringstiden för eliminering av alfentanil inte signifikant skilde sig mellan grupperna.

Pentobarbitalinducerad hyperglukemi hos kanin vid 38° C uppträder inte vid en kroppstemperatur på 27° C. Det har också bekräftats att insulininducerad hypoglukemi fördröjs eller förhindras helt vid hypotermi.

Heparin är ett ofta använt preparat vid hypotermi, inte minst i samband med extracorporeal cirkulation. Eliminering av heparin från plasma är exponentiell både hos normo- och hypoterma hundar. Genomsnittet för en halvering av plasmaheparinkoncentrationen var 63 minuter vid 36° C och 128 minuter vid 29° C, en icke ovanlig temperatur i kliniska sammanhang.

Nitroglycerin används ofta för att kontrollera blodtrycket under operation med hjärt-lungmaskin, men ofta uppträder en oförklarad minskning av effekten. Detta föranledde Booth m fl (3) att göra en studie, som pekade på följande förklaring: hypotermi minskar nitroglycerins biotransformation med kväveoxid, NO, som slutresultat, något som resulterar i en minskad kärldilatation. Deras fynd pekade också på att det förelåg en skillnad mellan män och kvinnor.

Endothelin-1 (ET-1) har också visat sig vara temperaturberoende. Tonz m fl (30) har publicerat studier, som visar att de hemodynamiska skillnader som uppträder efter normoterm respektive hypoterm extracorporeal cirkulation kan åtminstone delvis medieras av temperaturberoende ändringar i ET-1 plasmanivåer, och Wilhelm m fl (32) anser att lång köldischemi före njurtransplantation kan leda till en försenad optimal njurfunktion efter revaskularisering på grund av en endotelininducerad vasokonstriktion och/eller tubulär funktionsnedsättning.

Det är uppenbart från de anförda exemplen att ett läkemedel kan uppvisa helt olika egenskaper vad beträffar det farmakologiska svaret, om det testas i normotermi jämfört med sänkt kroppstemperatur. Med tanke på att hypotermi blivit ett allt oftare använt terapeutiskt hjälpmedel, inte bara i kirurgiska utan även medicinska sammanhang, finns det väl grundad anledning att överväga, om det inte är dags att kräva ett "kylatest" innan ett nytt läkemedel accepteras för registrering, på samma sätt som det blivit accepterat att ta hänsyn till den biologiska rytmsens effekt på det farmakologiska svaret: likaväl som det finns et locus minoris resistentiæ, finns det ett tempus minoris resistentiæ (15).

Arbetet har stötts av ett testamentariskt förordnande från K Nilsson och J Jönsson, Malmö.

## Summary

Drug effects during hypothermia

Bengt W Johansson

There are several connections between drugs and cold. Drugs can decrease the body temperature; the environmental temperature and the adaptation of the organism can influence different physiological and also pharmacological processes; furthermore, hypothermia can have an effect on drug pharmacokinetics and pharmacodynamics which is of great clinical importance because the use of hypothermia as a therapeutical adjuvant is steadily increasing. The present paper discusses different aspects of these problems ending up with a proposal that it may now be time to ask for the results of a "cold effect test" before a new drug is accepted for common use, especially in hypothermic patients.

Key words: Drug effect, cold, hypothermia

## Referenser

1. Asokumar B, Cheng D, Chung F, Peniston C, Sandler A, Varin F. Pharmacokinetics of doxacurium during normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass surgery. *Can J Anaesth* 1998; 45: 515-520.
2. Bjørnstad H, Tande PM, Refsum H. Aksidentell hypotermi. Medikament-effekter ved hypotermi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 634-635.
3. Booth BP, Brien JF, Marks GS, Milne B, Cervenko F, Pym J, Knight J, Rogers K, Salerno T, Nakatsu K. The effects of hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass on glyceryl trinitrate activity. *Anæsth Analg* 1994; 78: 848-856.
4. Boris-Möller F. *Ischemic brain damage. Aspects on hypothermic brain protection*. Thesis KFS AB. Lund: Lund University, Sweden, 1999.
5. Cerletti A, Rothlin E. Untersuchungen zur Frage der pharmakodynamisch induzierten Hypothermie. *Acta Neurovegetativa* 1955; XI: 260-274.
6. Collins KJ. Age-related changes in autonomic control: The use of beta blockers in the treatment of hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4: 1257-1262.
7. Davies DM. *Textbook of adverse drug reactions*. 4th ed. Oxford: Oxford University, 1991: 770.
8. Diefenbach C, Abel M, Buzello W. Greater neuromuscular blocking potency of atracurium during hypothermic than during normothermic cardiopulmonary bypass. *Anæsth Analg* 1992; 75: 675-678.
9. Eriksson L. *Lung transplantation. Clinical and experimental studies*. ISBN 91-628-2849-5, 1998.
10. Fuhrman GJ, Fuhrman FA. Effects of temperature on the action of drugs. *Ann Rev Pharmacol* 1961; 1: 65-78.

11. Gustavsson CGÅ, Vinge E, Norlander BO, Pantev E. Pharmacokinetic evaluation of a case of massive sotalolol intoxication. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 856-859.
12. Hedenmalm K, Ramström H. *Sänkt kroppstemperatur och medvetandepåverkan vid behandling med bensodiazepiner*. Information från Läkemedelsverket 1997; 8 (4): 43.
13. Heh CW, Herrera J, DeMet E, Potkin S, Costa J, Sramek J, Hazlett E, Buchsbaum MS. Neuroleptic-induced hypothermia associated with amelioration of psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacolog* 1988; 1: 149-156.
14. Jacobs I, Martineau L, Vallerand AL. Thermoregulatory thermogenesis in humans during cold stress. In: Holloszy J, ed. *Exercise and Sport Science Reviews*. 1993; 22: 221-250.
15. Johansson BW. Biologiska rytmer. *Observanda Medica* 1977; 4: 27-32 och 56-60.
16. Johansson BW. Hibernatorhjärtat. Naturens modell för resistens mot kammarflimmer. *Observanda Medica* 1991; 18 (Nr 2): 22-25.
17. Johansson BW. The hibernator heart – Nature's model of resistance to ventricular fibrillation. *Cardiovascular Research* 1996; 31: 826-832.
18. Kortelainen ML. Drugs and alcohol in hypothermia and hyperthermia related deaths: a retrospective study. *J Forensic Sci* 1987; 32: 1704-1712.
19. Laborit H, Huguenard P. Technique actuelle de l'hibernation artificielle. *Presse Méd* 1952; 60: 1455.
20. Lexow K. Aksidentell hypotermi. Patofysiologi, klinikk og behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1989; 109: 3105-3107.
21. MacKenzie MA. *Poikilothermia in man. Pathophysiological aspects and clinical implications*. ISBN 905710 010X, 1996.
22. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, Obrist WD, Kochanek PM, Palmer AM, Wisniewski SR, DeKosky ST. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 1997; 336: 540-546.
23. Melnikov AL, Løkebø JE, Lathrop DA, Helgesen KG. Alteration of the cardiac effects of isoproterenol and propranolol by hypothermia in isolated rat atrium. *Gen Pharmac* 1996; 27: 665-668.
24. Melnikov AL. *Modulation of the cardiac electrophysiologic and inotropic effects of some intravenous anesthetics and inotropic agents by low temperatures. An experimental study with special reference to electromechanical effects of diazepam*. Thesis. Tromsø: University of Tromsø, Norway. ISBN 82-7589-074-8, 1997.
25. Mercer JB. Enhancing tolerance to cold exposure - How successful have we been? *Arct Med Res* 1995; 54 (suppl 2): 70-75.

26. Miki T, Liu GS, Cohen MV, Downey JM. Mild hypothermia reduces infarct size in the beating rabbit heart: A practical intervention for acute myocardial infarction? *Basic Res Cardiol* 1998; 93: 372-383.
27. Petros A, Dunne N, Mehta R, Dore CJ, van Peer A, Gillbe C, Macrae D. The pharmacokinetics of alfentanil after normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1995; 81: 458-464.
28. Reith J, Jørgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, Olsen TS. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *The Lancet* 1996; 347: 422-425.
29. Smeulers NJ, Wierda JM, van den Broek L, Galland Huet RC, Hennis PJ. Effects of hypothermic cardiopulmonary bypass on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of rocuronium. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9: 700-705.
30. Tonz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, Shaw S, Luscher TF, Turina M. Postoperative hemodynamics depend on cardiopulmonary bypass temperature: the potential role of endothelin-1. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 157-161.
31. Vallerand AL. Effects of ephedrine/xanthines on thermogenesis and cold tolerance. *Int J Obesity* 1993; 17 (suppl 1): 53-56
32. Wilhelm SM, Simonson MS, Robinson AV, Stowe NT, Schulak JA. Cold ischemia induces endothelin gene upregulation in the preserved kidney. *J Surg Res* 1999; 85: 101-108.
33. Yehuda S, Been-Uriah Y, Mostofsky DJ. Effects of d-amphetamine on colonic and skin temperatures of rats kept at various ambient temperatures. *Int J Neurosci* 1981; 14: 219-222.
34. Zylan KD, Carlisle HJ. Effect of ambient temperature on the paradoxical metabolic response to norepinephrine. *Pharmacol Biochem Behav* 1992; 43: 577-582.

# Freonbaserade inhalationsaerosolers funktion försämras eller uteblir i kyla

*Hans W Lundgren*, med. dr., distriktsläkare, Vårdcentralen Borrby  
*Ingvar Holmér*, professor, Arbetslivsinstitutet  
*Göran Lidén*, tekn. dr., Arbetslivsinstitutet

## **Inledning**

Prevalensen av astma uppvisar en nord-sydlig gradient i Sverige med cirka 4-5 procent i Skåne och 7-8 procent i Norrbotten (1, 2). Astmasjukdomen har ökat i förekomst från 50-talet och framåt. Under vinterhalvåret vistas många astmatiker genom sitt yrke eller fritidssysselsättning utomhus och exponeras för kyla. Denna exposition kan i sig vara utlösande för astmaanfall. Behandlingen av dessa astmaanfall är inhalation av snabbverkande läkemedel i form av fast eller flytande aerosol. Under 1999 såldes i Sverige över 450 000 förpackningar av dessa aerosoler motsvarande 99 miljoner doser (3). Den icke freonbaserade sprayen Airomir stod under första halvåret 2001 bara för 3 procent av försäljningen. Aerosolen måste doseras som partiklar mindre än 5 µm för att komma ner i de små bronkerna och där verka genom att vidga dessa. Eftersom medicinering kan ske under skiftande klimatförhållanden, är det både angeläget och önskvärt att veta hur dessa preparat fungerar i kallt klimat. Detta gäller såväl sprayburkens förvaring som dess funktion vid vistelse i kyla. Redan tidigt rapporterades defekt funktion hos aerosolinhalatorer vid temperaturer ner till +2 °C (4, 5). Vid fallande temperatur minskar ångtrycket i burken, vilket medför större aerosolpartiklar och större dos (4). Denna information återfinns inte på medföljande information kring flertalet inhalatorer eller i FASS.

## **Syfte**

Syftet med studien var att studera några freondrivna inhalationsaerosolers funktion och tillförlitlighet vid temperaturer under 0° C samt vid några olika sätt för återuppvärmning.

## **Material**

Följande sprayer användes vid testerna:

1. Berotec aerosol 0,2 mg/dos, Boerringer Ingelheim
2. Bricanyl spray 0,25 mg/dos, Astra-Draco.
3. Atrovent spray 20 µg/dos, Boerringer Ingelheim

Dessa preparat har freoner som drivgas. Den aktiva substansen är löst i sorbitantriolat.

## Metod

### *Partikelräkning i aerosoldimma:*

Sprayburkarna kylades ner i klimatkammare till  $-20^{\circ}\text{C}$  och till  $-6^{\circ}\text{C}$  under cirka två timmar. Som partikelmätare användes en fotometer (GCA Inc. RAM-1) som medelst en plastslang sög luft (inkl. partiklar) från klimatkammaren. Dessa fotometrar är känsligast för partiklar med en diameter  $<1\ \mu\text{m}$ , och praktiskt taget okänsliga för partiklar  $>5\ \mu\text{m}$ . Det koncentrationvärde som instrumentet redovisar är proportionellt mot masskoncentrationen av aerosolen, men omräkningsfaktorn till masskoncentration varierar med aerosolens egenskaper, bl.a. optiska egenskaper, densitet och storleksfördelning. Genom tre tryckningar på sprayburken med cirka en sekunds intervall, avgavs tre doser mot slangens öppning. Toppvärdet på de alstrade partiklarnas koncentration togs som mått på dosen. Spraymekanismen hölls därefter i bägge händerna för att simulera ett försök till uppvärmning av dosan. Ny sprayning gjordes därefter på samma sätt med en minuts mellanrum upp till sex minuter. Efter varje sprayomgång avlästes mängden aerosol och partikelstorlek på en skrivare som var kopplad till fotometern. Efter sju minuter togs sprayburken ut i rumstemperatur  $+20^{\circ}\text{C}$  och sprayningen upprepades nu efter samma mönster som ovan beskrivits. Totalt gavs således 48 doser.

### *Viktändring efter sprayning.*

Samtliga sprayburkar som användes vid kylförsöken vägdes i ett vågrum med en våg med noggrannheten 0,02 mg (Mettler-Toledo AT261). Sprayburkarna förvarades över natten i vågrummet innan de vägdes. En sprayburk av vardera sort utgjorde referens (kontroll) och även från denna sprayades 48 doser i rumstemperatur. Referenserna vägdes på samma sätt som de testade sprayburkarna.

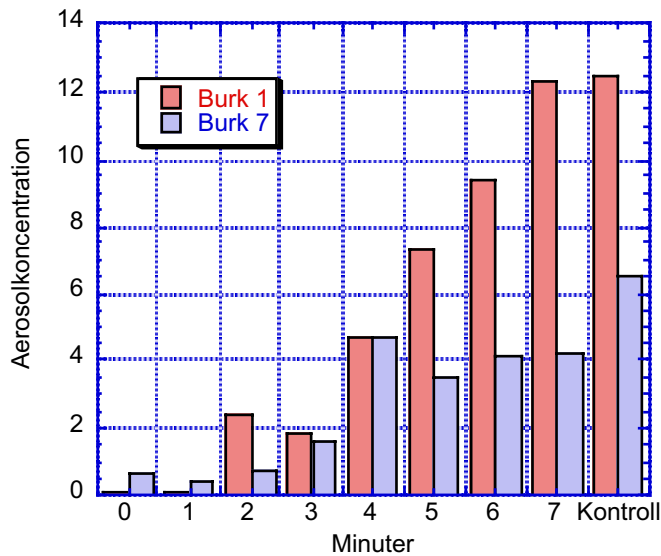
### *Videofilmning*

För att visualisera sprayfunktionen videofilmades ett preparat vid dosering under olika klimatbetingelser. Videofilmningen skedde med digital video (DVCAM system) i studio med bakgrundbelysning. Videofilmen finns dokumenterad. På samma sätt som ovan filmades funktionen efter att burken förvarats vid olika lufttemperatur samt efter upp till 7 minuters uppvärmning i händerna i rumstemperatur. Detta innebär sannolikt en överskattning av funktionen, eftersom burken i verkligheten troligen också hade använts vid samma låga temperatur. Av tekniska skäl kunde filmningen bara ske vid rumstemperatur.

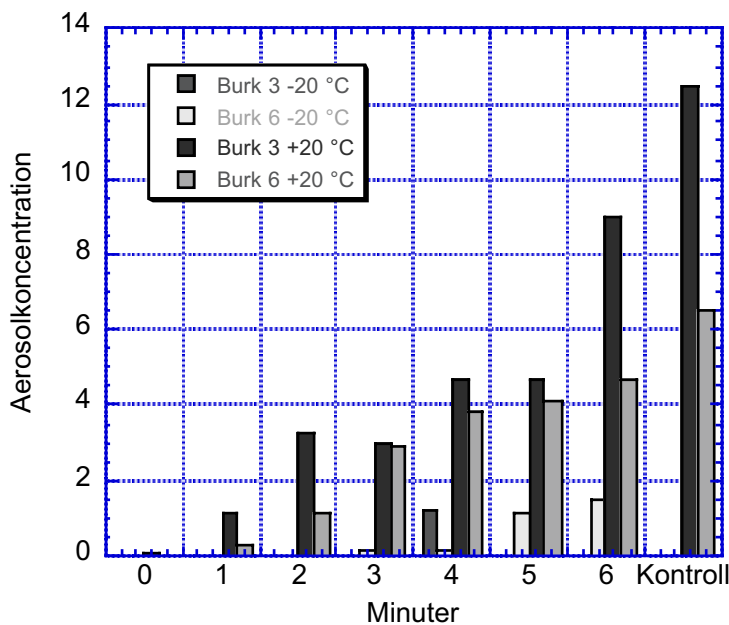
## Resultat

I figur 1 och 2 visas den uppmätta aerosolkoncentrationen vid de olika testerna. Den dos som levererades vid användning i  $-20^{\circ}\text{C}$  var försumbar eller mycket liten. Burk 3 fungerade bara vid minut 4 och gav då en liten dos. Burk 6 fungerade från den 3:e minuten, men dosen var mycket liten. Under minut 5 och 6 avgavs något större doser. När burkarna omedelbart efter dessa sex minuter togs ut i

rumstemperatur (+20° C) blev doseringen gradvis bättre och var efter 6 minuter nära den normala (figur 1).



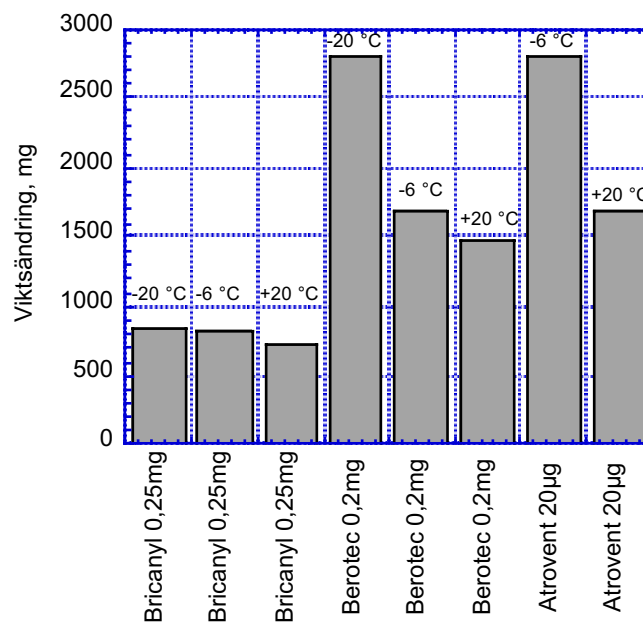
**Figur 1.** Uppmått aerosolkoncentration (arbiträra enheter) vid spray med burkar som förvarats vid -20° C samt testats under 6 min vid -20° C och sedan ytterligare 6 min vid +20° C. Burk 3=Bricanyl, burk 6=Berotec. Jämfört med kontroller som sprayats efter förvaring i rumstemperatur +20° C hela tiden.



**Figur 2.** Uppmått aerosolkoncentration (arbiträra enheter) vid spray med burkar som förvarats vid -6° C samt testats under 7 min vid -6° C. Burk 1=Bricanyl, burk 7=Berotec. Jämfört med kontroller som sprayats efter förvaring i rumstemperatur +20° C hela tiden.

Vid  $-6^{\circ}\text{C}$  återhämtar sig funktionen något snabbare. Efter 2-3 minuter är doseringen fortfarande mycket låg. Efter 4-6 minuter närmar sig doseringen den normala (figur 2). Ökningen av aerosolkoncentration i samtliga fall med tiden beror på uppvärmning av burken. Burken hölls under alla betingelser väl innesluten i handen.

Vid dosering minskar vikten hos burkarna på grund av förbrukning av såväl aktivt preparat, lösningsmedel som drivgas. Viktsminskningen efter 48 doseringar redovisas i figur 3. För Bricanyl är viktsminskningen densamma vid de tre temperaturerna. Berotec och Atrovent minskar nästan dubbelt så mycket i vikt vid  $-20$  och  $-6^{\circ}\text{C}$  jämfört med normal rumstemperatur.

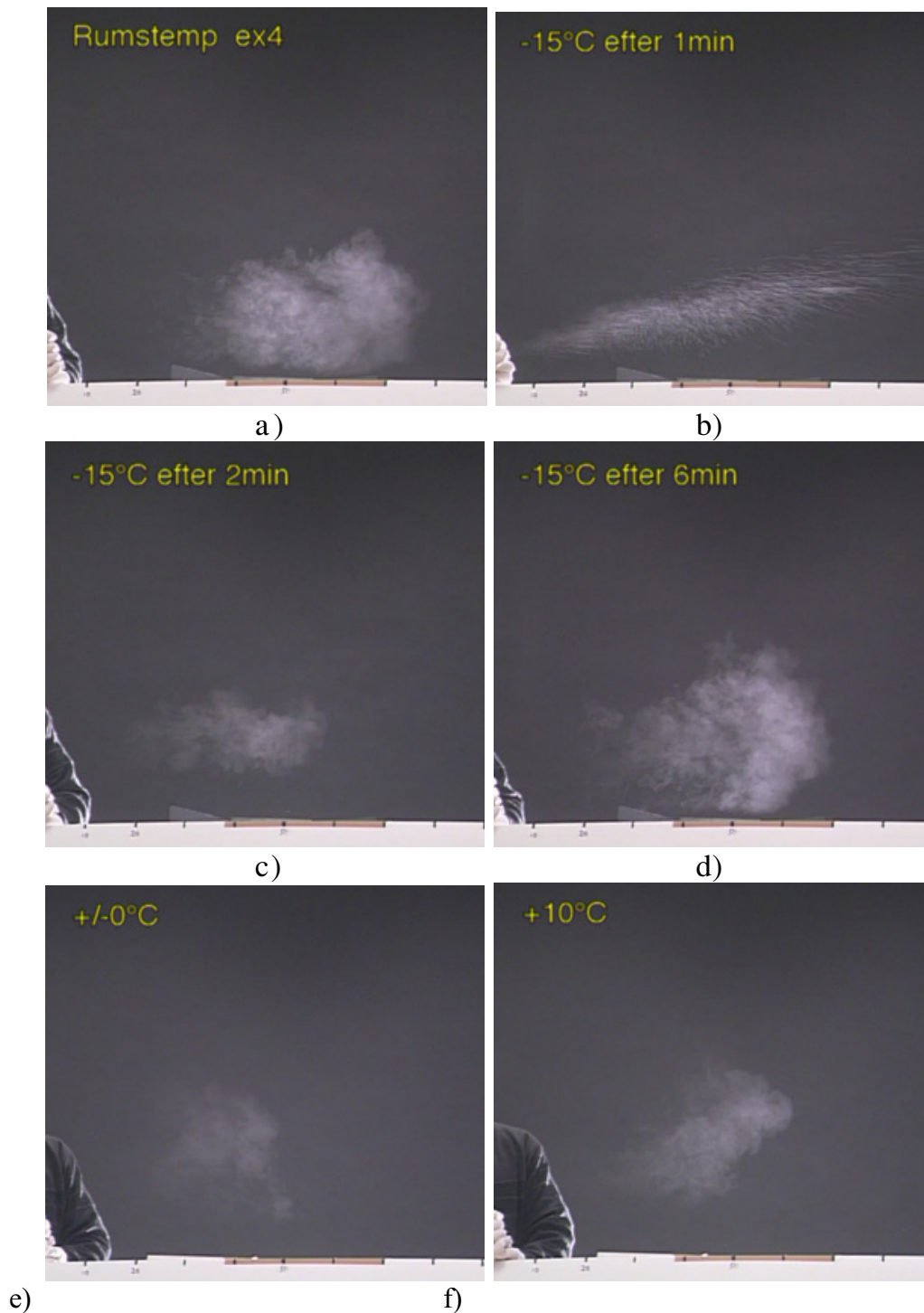


**Figur 3.** Uppmätt viktsminskning per 48 doser vid spray med burkar som förvarats vid  $-20$ ,  $-6$ , respektive  $+20^{\circ}\text{C}$ . Tre olika preparat undersöktes; Atrovent endast vid  $-6$  och  $+20^{\circ}\text{C}$ .

Sprayplymen visualiserades genom videofilmning. Som framgår av figur 4 var plymens form, utbredning och räckvidd starkt beroende av temperaturen. I normal rumstemperatur erhöles ett homogent moln med stor utbredning och räckvidd (figur 4a). Molnet höll sig också svävande under åtskilliga sekunder. Efter förvaring vid  $-15^{\circ}\text{C}$  var sprayplymen begränsad ännu efter 1 minut i rumstemperatur (figur 4b). Plymen har ett stort inslag av små droppar och försvinner snabbt.

Vid  $0$  och  $10^{\circ}\text{C}$  avges initialt en sprayplym med begränsad räckvidd och utbredning. Efter 4-5 minuter liknar sprayplymen den normala.





**Figur 4.** Visualisering av sprayplymen vid dosering med Bricanyl. Alla bilder (utom 4b) visar plymens utseende en sekund efter doseringen. Plymens utseende vid normal funktion i rumstemperatur visas i bild 4a. Efter förvaring vid  $-15^{\circ}\text{C}$  och uppvärmning i händerna under 1 minut i rumstemperatur ser plymen ut som i 4b. Denna bild är tagen 0,2 sekund efter dosering. Efter 2 minuter framträder en mindre sprayplym (4c) och efter 6 minuter börjar sprayplymen likna den normala (4d). Bild 4e och 4f visar resultatet av dosering omedelbart efter förvaring vid 0 respektive  $+10^{\circ}\text{C}$ .

## Diskussion

Figur 4 visar tydligt att sprayplymerna i rumstemperatur får ett annorlunda utseende när spraymekanismen är kyld. Detta tyder på att innehållet i plymen är olika. Uppenbarligen avges en mindre mängd mycket små partiklar (se figur 1-2), eftersom instrumentet endast registrerar storlekar mindre än 5 µm. Sannolikt avges också större partiklar än vid normala förhållanden, eftersom burkarna har minskat minst lika mycket eller mer i vikt jämfört med normala förhållanden (figur 3). Dessa slutsatser bekräftas av tidigare studier (4, 5).

Vid -20° C i klimatkammaren klarade inte något av preparaten normal funktion trots uppvärmning av burkarna i händerna. Även vid en temperatur på -6° C framgår det att burkens spraymekanism och dosering har en klart defekt funktion. Sprayburkarna som använts i kyla minskade mer i vikt än referenssprayerna som förvarats i rumstemperatur. Detta antyder att en större mängd av aktivt läkemedel och/eller dess lösningsmedel har avgivits vid varje sprayning. Samma slutsats drog Wilson m fl (4) efter mätningar vid temperaturer från +2° C och uppåt.

Aerosolmängden för partiklar mindre än 5 µm, som doserades vid sprayning i kyla var initialt mycket liten men ökade gradvis i samband med uppvärmning (figur 1-2). Som tidigare nämnts kan dosen innehålla en mängd preparat som avges som stora partiklar. Figur 4b visar att innehållet i sprayplymen initialt består av fina vätskedroppar, snarare än en finfördelad aerosolblandning. Efterhand som burken värmdes upp ökade partikelmängden. Detta antyder att de mindre partiklarna börjar bli fler. Wilson m fl (4) visade att partikelstorleken blev fortlöpande mindre när burkens temperatur ökade från +2 till 46° C.

Slutsatsen är att sprayerna avgivit större partiklar eller rent av droppar jämfört med önskvärd partikelstorlek på max 5 µm. I FASS (FARMaceutiska Specialiteter i Sverige) eller i bipacksedeln till de testade preparaten finns inget beskrivet om defekt funktion i samband med kyla.

På svenska marknaden finns numera även en astmaspray (Airomir) som drivs med drivgasen norfluran, vilken är en icke ozonnedbrytande substans. Dock ligger försäljningen fortfarande på mycket modesta 3 procent. Det finns uppgifter skulle kunna tyda på att dessa skulle ha bättre egenskaper i kyla (6).

Sammanfattningsvis kan konstateras att om en sprayburk med inhalationsaerosol förvaras vid låga temperaturer försämras eller uteblir doseringsfunktionen. Funktionen återvänder helt eller delvis efter 3-6 minuter i rumsklimat eller vid uppvärmning i händerna. I bipacksedeln borde patienten upplysas om vikten av att alltid förvara burken på sådant sätt den inte utsätts för kyla. Testerna omfattade inte sk pulversprayer. Motsvarande tester av dessa preparat är önskvärda och planeras. Våra intentioner är att gå vidare med undersökningar dels med pulverinhalatorer och pumpsprayer dels undersöka om den ovan beskrivna icke freon-drivna Airomir har bättre funktion i kyla. Dessa undersökningar är av klar betydelse då det förligger stort intresse att kunna inhalera även andra substanser, exempelvis insulin.

## Summary

Function of freone-based metered-dose inhalers is impaired or cease in the cold  
Hans Lundgren, Ingvar Holmér, Göran Lidén

Correct and safe performance of metered-dose inhalers are necessary for efficient treatment of asthma during all climatic conditions. The spray mechanism was defect when canister temperature was below  $-15^{\circ}\text{C}$ . The range and propagation of the spray plume differed clearly at canister temperatures below  $10^{\circ}\text{C}$  compared to the normal values at  $20^{\circ}\text{C}$ . Also the composition and particle concentration of the spray plume differed at low temperatures compared to normal. Information must be given that canister must not be cold when used.

Keywords: inhalers, performance, cold.

## Referenser

1. Lundbäck B, Stjernberg N, Nyström L. An interview study to estimate prevalence of asthma and chronic bronchitis. *Eur J Epid* 1993;9(2):123-33.
2. Lundbäck B, Stjernberg N, Nyström L et al. Epidemiology of respiratory symptoms, lung function and important determinants. Report from the obstructive lung disease in northern Sweden Project. *J Tub Lung Dis* 1994;75:116-26.
3. Apoteket AB. Inleveransstatistik 1999 och 2001.
4. Archie F. Wilson, David S. Mukai, Jahangir J. Ahdout. Effect of canister temperature on performance of metered-dose inhalers. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1991, 143:1034-1037.
5. Hampson, NB, Mueller MP. Cooling of metered-dose inhalers decreases pressure output from canisters. *N. Engl. J. Med.* 1989, 230:321.
6. Ross DL, Gabrio BJ. Advances in metered dose inhaler technology with the development of a chlorofluorocarbon-free drug delivery system. *J Aerosol Medicine* 1992:151-60.

Kapitlet är lätt modifierad version av artikel i *Läkartidningen*, 13:1508-11, 2001.

# Behandling av högt blodtryck i kallt klimat och effekter av antihypertensiva läkemedel vid exponering för kyla

*Sirkka Keinänen-Kiukaanniemi*

Professor, Department of Public Health Science and General Practice, University of Oulu, Finland

Högt blodtryck är den vanligast förekommande kroniska sjukdomen i Finland. Cirka en halv miljon finländare står på blodtryckssänkande behandling, och ytterligare 100 000-200 000 patienter som inte har medicinering, följs regelbundet upp inom sjukvården. Både genetiska och omgivningsfaktorer utgör grund för uppkomst och utveckling av högt blodtryck. Många av omgivningsfaktorerna såsom högt saltintag, alkoholkonsumtion och stress är välkända och tas i beaktande vid förebyggande insatser och icke-medikamentel behandling. Utöver dessa kända faktorer vet vi att en låg omgivningstemperatur ökar blodtrycket. Detta är något som sällan tas med i beräkningen vid analys av vetenskapliga studier eller vid behandlingen av högt blodtryck.

## **Epidemiologiska bevis och experimentella modeller**

Den första studien som kunde påvisa effekter av omgivningstemperaturen på blodtryck var en epidemiologisk studie som publicerades av Rose 1961 (1). Författaren följde upp 56 personer med högt blodtryck och mätte deras blodtryck minst en gång i månaden. Både det systoliska och diastoliska blodtryck följde en klar årstidsvariation, där det medelblodtrycket var omkring 5 mm Hg högre under vintern jämfört med sommarens blodtryck. Denna observation har senare konfirmerats i många studier från olika områden och klimattyper (2-5). Ökningen av det systoliska blodtrycket från sommar till vinter tycks vara oberoende korrelerat till Body mass index (6). Vidare tycks rökning potentiella årstidsvariationen (7). Årstidsvariationen har betraktats som en av de möjliga förklaringarna till den ökade mortaliteten i hjärt-kärlsjukdom under vintern.

I laboratoriemodeller med djur har det påvisats att akut och kronisk exponering av kyla ökar blodtrycket, men den patofysiologiska mekanismen bakom detta söker fortfarande sitt svar. De mekanismer och mediatorer som kan ses vid dessa djurmodeller behöver dock inte säker gälla för människa, varför olika experimentella modeller för akut och kronisk exponering för kyla har utvecklats för studier på människa. De vanligaste experimentella modellerna för dessa studier är:

- Cold pressor test (hand nedsänkt i kallt vatten)
- Helkroppsnedsänkning i vatten

- Fötterna i kallt vatten
- Helkroppsexposition i klimatkammare

Avkylning av människokroppen stimulerar katekolamin och binjurebarksteroider insöndringen och ökar aktiviteten i det sympatiska nervsystemet. Detta resulterar i perifer vasokonstriktion och en blodtrycksökning. Olika typer av exponering leder till svar i blodtryck, hjärtfrekvens och perifer cirkulation. Till exempel, under Cold pressure test (CPT) där en hand eller fot sänks ned i kallt vatten, är blodtrycket högst under de första två minuterna och hjärtfrekvensen ökar samtidigt (8). Om enbart ansiktet exponeras för kyla, så uppstår en blodtrycksökning och bradykardi (9, 10). Exponering av hela kroppen för kall omgivning leder också till en ökning av blodtrycket (10).

### **Kliniska och experimentella studier kring kylainducerad hypertoni på människa**

I länder med kallt klimat, som Finland, lever alla människor i en kall omgivning under en stor del av året. Utomhusarbetare exponeras för kyla under många timmar av dagen under många månader av året, och alla människor exponeras för akut kyla, åtminstone under korta tillfällena, under vintern. Trots epidemiologisk och experimentell dokumentation har liten uppmärksamhet riktats mot kylainducerad blodtrycksförhöjning under den kalla årstiden, och ytterst lite är känt om förmågan hos antihypertensiva läkemedel att reducera kylainducerad blodtrycksförhöjning.

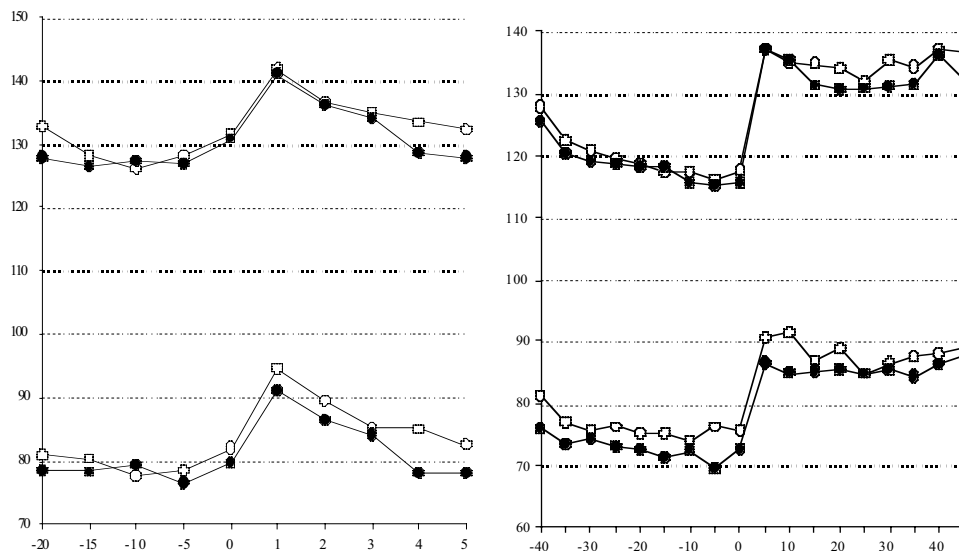
De flesta tillgängliga studier som handlar om effekter av antihypertensiva läkemedel under akut kylaexponering har gjorts på friska frivilliga, och Cold pressure test har varit den mest vanliga exponeringsmodellen. Dessa studier har visat att propranolol, metoprolol (11), bisoprolol och enalapril (12), captopril (13) inte förhindrade eller reducerade blodtrycksstegringen vid CPT. Felodipin, en blodkärlselektiv dihydropyridin calcium-blockerare, minskade medelvärden av både systoliskt och diastoliskt blodtryck hos hypertonipatienter efter 4-6 veckors medicinerings, men de kylainducerade blodtryckssvaren förändrades ej (14). Amlodipine försvagade stegringen av diastoliskt blodtryck hos normotensiva män som sänktes ned i kallt vatten, men hade ingen effekt på systoliskt blodtryckssvar i denna studie, figur 1 (15).

Helkroppsexponering för kyla, vilket bättre simulerar de naturliga förhållandena i ett kallt klimat, har endast i sällsynta fall använts för att pröva effekterna av antihypertensiva läkemedel. För att pröva effekterna av olika antihypertensiva läkemedel på kylainducerad blodtrycksförhöjning utvecklade vi en experimentell helkroppss kylaexponeringsmodell i avsikt att pröva de vanligast använda antihypertensiva läkemedlen under dessa förhållanden. I pilotstudier, användes en modell för helkroppss kylaexponering med 45 minuters adaptation i normala inomhuskläder i en rumstemperatur på 27°C, varefter försökspersonerna långsamt förflyttades till en klimatkammare med en lufttemperatur på +5°C, lufthastighet på <0,2 m/s och relativ luftfuktighet på 50 procent i samma inomhus-

kläder under en kylaexponeringstid på 45 minuter. Effekten av amlodipin under denna experimentella helkroppskylaexponering jämförd med placebo hos normotensiva frivilliga visas i figur 2 (15).

Därefter, anpassades modellen för att bättre simulera de verkliga vinterförhållandena utomhus i Finland genom att minska lufttemperaturen till  $-15^{\circ}\text{C}$  och genom att lägga till experimentell vind med 3,5 m/s vindhastighet och att använda normala vinterkläder med isolering på ca två clo under exponeringen. En experimentserie för att pröva de vanligast använda antihypertensiva läkemedlen har påbörjats. Hittills har effekterna av carvedilol, en kärlselektiv beta-blockerare med alfa-blockerande egenskaper genomförts. Resultaten visade att carvedilol reducerade blodtrycket under kylaexponeringen särskilt mycket hos hypertensiva försökspersoner utan effekt på kylainducerad blodtrycksförhöjning (16).

Ytterligare studier med olika antihypertensiva läkemedel kommer att öka kunskapen och förståelsen av den fysiologiska mekanismen bakom kylainducerad blodtrycksförhöjning och kommer förhoppningsvis att hjälpa oss att välja och skraddarsy antihypertensiv behandling för utomhusarbetare och andra personer som exponeras för kyla i omgivningen.



**Figur 1 och 2.** Effekter av CTP (vänster) och helkroppsexposition för kyla (höger) på amlodipine behandlade respektive kontrollgrupp.

## Summary

Treatment of hypertension in a cold climate and effects of antihypertensive drugs during cold exposure

Sirkka Keinänen-Kiukaanniemi

Cooling of the body stimulates the catecholamines and adrenal steroids output and increases the activity of the sympathetic nervous system. The result is peripheral vasoconstriction and blood pressure increase. Different types of cold exposure have different effects on blood pressure, heart rate and peripheral circulation. In the cold pressor test (CPT), where a hand or foot is immersed in cold water, the blood pressure is highest during the first two minutes and the heart rate increases during the same time. Exposure of the face alone to cold air causes blood pressure increase, but a reduction in heart rate. Whole body exposure to cold causes a more general blood pressure increase.

Keywords: cold, blood pressure, drugs, hypertension, medication.

## Referenser

4. Rose G. Seasonal variation in blood pressure in man. *Nature* 1961; 189:235.
5. Brennan PJ, Greenberg G, Miall WE, Thopson SG. Seasonal variation in arterial blood pressure. *Br Med J* 1982; 285:919-923.
6. Kunes J, Tremblay J, Bellavance F, Hamet P. Influence of environmental temperature on the blood pressure of hypertensive patients in Montreal. *Am J Hypertens* 1991;4:422-426.
7. Minami J, Kawano Y, Ishimitsu T et al. Seasonal variations in office, home and 24-hour ambulatory pressure in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1996; 14:1421-1425. Winnicki et al. *Clin and Exper Hypertens*. 1996; 18:995-1012
8. Näyhä S. Adjustment of blood pressure data by season. *Scand J Prim Health Care* 1985; 3:99-105.
9. Kristal-Boneh E, Harari G, Green MS, Ribak J. Body mass index is associated with differential seasonal change in ambulatory blood pressure levels. *Am J Hypertens*. 1996; 9:1179-1185.
10. Kristal-Boneh E, Harari G, Green MS. Seasonal change in 24-hour blood pressure and heart rate is greater among smokers than nonsmokers. *Hypertension*. 1997; 30; 436-441.
11. Benetos A, Safar ME. Response to the cold pressor test in normotensive and hypertensive patients. *Am J Hypertension*. 1991; 4:627-9.
12. LeBlanc J, Blais B, Barbe B, Cote J. Effects of temperature and wind on facial temperature, heart rate and sensation. *J Appl Physiol* 1976; 40 (2), 127-131. Kilgour RD, Carvalho J. Gender differences in cardiovascular responses to

- cold hand pressor test and facial cooling. *Can J Physiol Pharmacol* 1994; 72: 1193-1199.
13. Raven P, Niki I, Dahms T, Horvath S. Compensatory cardiovascular responses during an environmental cold stress, 5 °C. *J Appl Physiol* 1970; 29, 417-421.
  14. Houben H, Thien TH, Wijnadis G, Va't Laar A. Effects of cold exposure on blood pressure, heart rate and forearm blood flow in normotensives during selective and non-selective b-adrenoceptor blockade. *Br J Pharmacol* 1982, 14: 867-870.
  15. Abellan J, Garcia-Sanchez FA, Martinez-Selva JM, Menarguez FH, Navarro N, Saavedra T. Antihypertensive monotherapy and stress-induced changes in physiological activity. *J Card Pharm.* 1993; 21:105-111.
  16. Mancia G, Parati Pomidossi G et al. Modification of arterial baroreflexes by captopril in essential hypertension. *Am J Card* 1982; 49:1415-19.
  17. Fariello R. Boni E. Corda L. Cantalamessa A. Zaninelli A. Pollavini G. Alicandri C. Muiesan G. Extended release felodipine in essential hypertension. Variations in blood pressure during whole-day continuous ambulatory recording. *Am J Hypertension* 1991; 4:27-33.
  18. Tahtinen T. Maatta S. Rintamaki H. Virokannas H. Keinänen-Kiukaanniemi S. Effect of amlodipine on blood pressure responses in local and whole-body cooling in normotensive men. *Arzneimittel-Forschung.* 1999; 49:494-9.
  19. Komulainen (nee Määttä) S, Tähtinen T, Rintamäki H, Virokannas H, Keinänen-Kiukaanniemi S. Blood pressure responses to whole body cold exposure: effect of carvedilol. *Eur J Clin Pharm.* In press.



# Kylbehandling av idrottsskador

*Ola Thorsson*

Överläkare, med. dr.

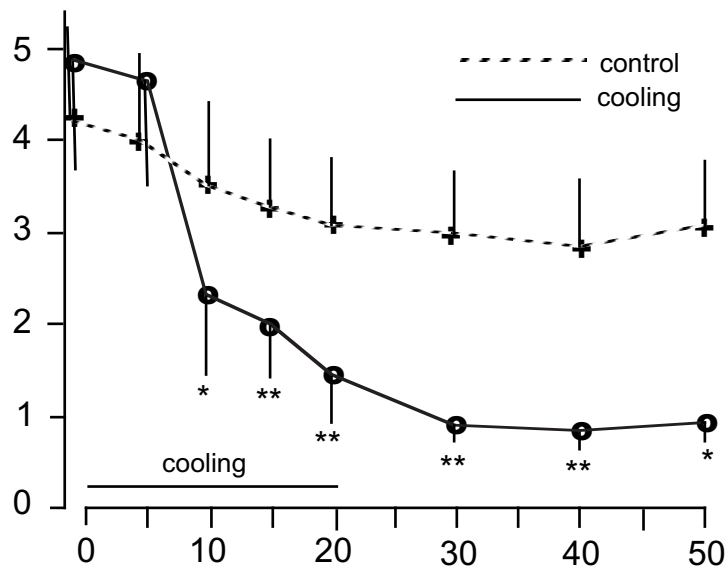
Kliniskt fysiologiska avdelningen, universitetssjukhuset MAS, Malmö

## **Inledning**

Extern applikation av kyla används sedan länge traditionellt för att behandla olika former av mjukdelsskador inom idrotten. I första hand har man behandlat muskelskador oavsett om dessa uppkommit efter yttre våld (kontusionsskador) eller spontant i samband med exempelvis maximal aktivitet (distentionsskador) men även ligamentskador inom exempelvis fot- och knäleden. Kylbehandling används för att påverka det patofysiologiska förloppet både akut i skadesituationen och under de olika läkningsfaserna.

## **Akuta muskelskador**

Vid kylbehandling av akuta muskelskador vill man framför allt begränsa den blödning som alltid uppkommer i det skadade muskelparenkymet. Man har tänkt sig att kylan verkar konstringerande på små och stora tillförande blodkärl och att man därmed kan minska blödningen. Forskning har visat att extern kylbehandling på exempelvis lårmuskel sänker både temperatur och muskelblodflöde signifikant på ett djup av två cm först efter ca 10 minuter (1) (figur 1). Effekten är delvis beroende på kylmetod där applikation av stora mängder krossad is direkt på huden eller nedsänkning av aktuell extremitet i issörja ger bästa effekt medan s.k. kylsprayer inte har någon effekt på muskeln överhuvudtaget (2). Resultatet beror också på det aktuella muskelblodflödet eftersom ett högt blodflöde i en varm muskel effektivt transporterar bort tillförd kyla och minskar effekten. Slutligen är kylningstiden och avståndet från huden till den aktuella muskeln avgörande (3). Den minskning på ca 50 procent av muskelblodflödet i djupa muskelgrupper som erhålles vid en effektiv nedkylning efter 10 minuter torde dock inte vara särskilt meningsfull för att stoppa en akut blödning. Det är visserligen fortfarande oklart hur länge muskeln blöder efter en typisk distentionsskada men djurexperimentella studier visar att blödningen sannolikt stannar inom några få minuter (4), sannolikt bl.a. beroende på att trycket i de enskilda muskellogerna snabbt ökar.

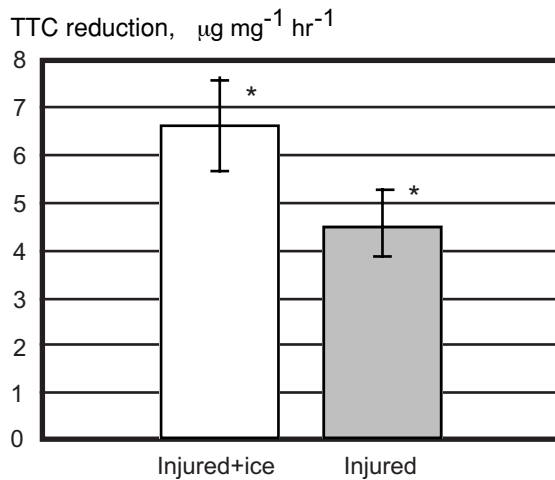


**Figur 1.** Intramuskulärt blodflöde 10 min efter löpning med kylpåsar på ena benet (heldragen linje) under 20 min och motstående ben utan kylning (streckad linje) (1).

Om avsikten är att snabbt stoppa blödningen torde därför ett externt tryckförband vara överlägset eftersom vi vet att muskelblodflödet stängs av momentant då ett yttre tryck motsvarande ungefär individens diastoliska blodtryck appliceras (5). En del kliniska studier antyder möjligheten till minskad rehabiliteringstid efter ligamentskador, exempelvis fotvrickningar (7), men då man oftast använt kombinationer av kyl- och tryckbehandling är det naturligtvis svårt att avgöra om det är kylan eller trycket som ger behandlingseffekten. Senare studier har exempelvis visat att tryck- och kompressionsbandage verkligen har betydelse vid dessa skador (11)

### Subakut muskelskada

Den kraft som kan utvecklas i en skadad muskel minskar successivt under några dagar efter skadan (6). Detta förklaras ibland med att en s.k. sekundär skada sker i efterförloppet. Den sekundära skadan antas uppstå då trycket från omgivande ödematösa muskelceller skapar syrebrist i en del överlevande celler samt på grund av att skadade celler släpper ut enzymer som på kemisk väg destruerar en del överlevande celler (7). Då kyla minskar behovet av syre i de överlevande cellerna och eftersom en del forskning visar att kyla minskar den inflammatoriska reaktionen (8) antar man därför att kylbehandling minskar denna sekundära muskelskada. Man har nyligen funnit stöd för denna teori i en djurexperimentell studie som visat att den syreberoende metabolismen i en skadad muskel inte påverkas lika mycket efter kylbehandling (9) (figur 2).



**Figur 2.** Reduktion av den aeroba mitokondriemetabolismen i muskelskadade råttor med respektive utan kylbehandling (9).

### Läknings- och rehabiliteringsfas

Extern kylbehandling har sedan länge använts i vård av spastiker för att minska kontrakturer och underlätta rörlighet och muskelträning hos dessa individer (10). Efter mera omfattande muskelskador ser man ofta under flera månader efter skadan en minskad rörlighet i den skadade muskeln och kyla används ibland i detta sammanhang för att minska stelhet och smärta i rehabiliteringsträningen. Kyla påverkar dock inte själva muskelläkningen (12). Kylbehandling används ibland för att minska träningsvärk, som är mikroskopiska muskelskador som uppträder framför allt efter hårt excentriskt muskelarbete. Tillgänglig forskning tyder dock på att kyla i denna situation snarast förlänger läkningstiden (13).

### Slutord

Den idrottsvetenskapliga litteraturen kring extern kylbehandling har nu blivit mycket omfattande och en nyligen utgiven amerikansk bok i ämnet omfattar flera hundra referenser (7). Kvaliten på de flesta studier är dock låg och även om kylbehandling minskar smärta vid mjukdelsskador saknas konkreta bevis i form av kontrollerade studier som visar att kylbehandling minskar blödningen eller underlättar läkningen. I dag fokuseras intresset framförallt kring möjligheten att kylbehandling minskar den sekundära hypoxiska och enzymatiska muskelskadan men avgörande kontrollerade behandlingsstudier saknas fortfarande även i detta avseende.

## Summary

Cold treatment of sports injuries  
Ola Thorsson

Local cold application lowers muscle temperature and blood flow. It is often used in soft-tissue injuries in sport medicine. The treatment has no effect on the acute muscle bleeding but some studies indicate that it could reduce the secondary hypoxic tissue damage which is seen after the acute injury.

## Referenslista

1. Thorsson O, Lilja B, Ahlgren A, Hemdal B, Westlin N. The effect of local cold application on intramuscular blood flow at rest and after running. *Med Sci Sports Exerc* 1985; 17: 710-713.
2. Mc Master W C, S Liddle and T R Waugh. Laboratory evaluation of various cold therapy modalities. *Am. J.Sports Med.* 1978; 6: 291-294.
3. Lehmann, JF And B.J. Delateur Cryotherapy. In: *Therapeutic Heat and Cold*, 3rd ed. Baltimore Winiamn&Wilkins, 1982, pp. 577-578.
4. Thorsson O, Leander P, Lilja B, Nilsson P, Obrant KJ, Westlin N. Comparing ultrasonography, magnetic resonance imaging and scintigraphy in evaluating an experimentally induced muscular hematoma. *Scand J Med Sci Sports* 1993; 3: 110-116.
5. Thorsson O, Hemdal B, Lilja B, Westlin N. The effect of external pressure on intramuscular blood flow at rest and after running. *Med Sci Sports Exerc* 1987; 19: 469-473.
6. Nikolaou PK, Mac Donald BL, Glisson RR, Seaber A V, Garrett WE Jr. Biomechanical and histological evaluation of muscle after controlled strain injury. *Am J Sport Med* 1987; 15: 9-14.
7. Knight KL. *Cryotherapy in Sport Injury Management*. Champaign, Human Kinetics, 1995
8. Kowal MA. Review of physiological effects of cryotherapy. *J Orthop Sports Phys Ther* 1983; 5: 66-73.
9. Merrick MA, J M Rankin, F A Andres and C L Hinman. A preliminary examination of cryotherapy and secondary injury in skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: 1516-1521.
10. Hartviksen K Ice therapy in spasticity. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 1962; 3: 79-84.
11. Karlsson J, Leandersson J, Albertsson M. Funktionell behandling av akuta ligamentskador i fotleden. *Svensk Idrottsmedicin* 1996; 15: 5-7
12. Hurme T, Rantanen J, Kalimo H Effects of early cryotherapy in experimental skeletal muscle injury. *Scand Med Sci Sports* 1993; 3: 46-51.
13. Fu CH, Cen HW, Eston RG. The effects of cryotherapy on muscle damage in rats subjected to endurance training. *Scand J Med Sci Sports* 1997; 7:358-362.

# Inandning av stor mängd kall luft kan ge upphov till astma?

*Hans Lundgren*

Distriktsläkare, med. dr.  
Vårdcentralen, Borrby

## **Förekomst av astma**

Under senare decennier har ett flertal omfattande epidemiologiska studier av astmaprevalens genomförts bland vuxna i Sverige. Förekomsten av astma i dessa studier varierar något men man kommer fram till att mellan 5 och 10 procent i befolkningen har denna diagnos. Man har i flera studier kunnat påvisa en tydlig nord-syd gradient vad avser astma och astmaliknande tillstånd, där astma är vanligare i Norrbotten än i Sydsverige (1, 2, 3) I en jämförelse mellan Jämtlands län och Gästrikland (4), påvisades en högre förekomst (prevalens) av astma i Jämtland (8 procent) än i Gästrikland (6 procent). En tänkbar förklaring till denna skulle kunna vara det kallare och torrare klimatet i Jämtland.

## **Förekomst av astma hos längdskidåkare**

Längdskidåkare utgör exempel på elitidrottsutövare som har några av de högsta maximala syreupptagningsvärden som uppmätts. Minutventilationen hos längdskidåkare kan under arbete vara över 200 l/min hos män och cirka 170 l/min hos kvinnor. Dessa elitidrottsmän tränar och tävlar ofta i kallt klimat får i sig stor mängd av kall och torr luft. Detta ställer mycket stora krav på luftvägarna som skall "konditionera" den inandade luften så att den är kroppstempererad och mättad med vattenånga när den når de nedre luftvägarna och alveolerna.

1993 publicerades den första rapporten som visade en klar överrepresentation av astma bland elitskidåkare (5). Av de 42 skidåkare från sex olika klubbar som ingick i studien använde 15 regelbundet astmamedicin och 23 hade en kombination av astmasymtom och bronkiell hyperreaktivitet, dvs. en ökad känslighet i luftvägarna för inandade stimuli. Sammantaget hade 33 av de 42 skidlöparna symtom på astma och/eller hyperreaktivitet.

I en enkätundersökning som riktade sig till elever på skidgymnasier i Falun i Sverige fann man att en av fyra elever hade astmasymtom, att inte mindre än 18 procent använde astmaläkemedel och att 15 procent hade fått astma diagnostiserad av läkare (6). I denna undersökning fann man även att prevalensen av arv för allergi (atopi) inte skilde sig mellan skidåkare och kontroller och att skidåkarna inte hade annorlunda astmahereditet än kontrollgruppen.

### *Astmaläkemedel hos skidåkare*

I 1991 års VM använde över en tredjedel av de bästa skidåkarna astmaläkemedel i inhalationsform. Det hävdades från vissa håll att det frekventa användandet baserades på tron att läkemedlen, i första hand  $\beta_2$ -agonisterna, har en prestationshöjande effekt. Denna fråga har belysts i ett flertal studier. I en svensk undersökning studerades 20 friska manliga elitidrottsmän (7) ,som utförde ett maximalt arbete i klimatkammare efter att ha randomiserats till placebo eller terbutalininhalation i en cross over design. Man fann ingen skillnad i tid till utmattning, syreupptag, hjärtfrekvensökning, minutventilation eller laktatnivåer i blod under arbete. Man kunde i denna studie inte påvisa någon prestationshöjande effekt av en  $\beta_2$ -agonist, ett fynd som väl stämmer överens med ett flertal andra undersökningar på såväl astmatiker (8,9), som friska försökspersoner (10, 11, 12).

Man har ej heller övertygande kunnat visa att  $\beta_2$ -agonister har effekt på kortvarigt, explosivt, arbete även om små effekter i detta avseende har hävdats (13). Utgående från djurförsök har man funnit att  $\beta_2$ -agonister kan påverka kroppens muskel/fettsammansättning och därmed ha en ”anabol” effekt. Denna effekt har ej visats hos människa.

### **Kall luft**

Kall luft som är mättad med vattenånga innehåller mindre mängd vatten än varm luft med 100 procent relativ luftfuktighet. Luft som är mättad med vattenånga och som har temperaturen  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  innehåller 2,4 mg/l medan befuktad luft vid  $+20\text{ }^\circ\text{C}$  innehåller 17,0 mg vatten per liter luft. Inandningsluften skall innan den når ner i alveolerna ha värmts upp till kroppstemperatur samt tagit upp den mängd vatten som behövs för att bli mättad. Vid utandningen återtas en del av värmen genom att luften kyls på vägen ut. Temperaturen vid utandning mätt i munhålan vid utetemperaturer mellan  $-5\text{ }^\circ$  till  $30\text{ }^\circ\text{C}$ , varierar som mest  $8\text{ }^\circ\text{C}$  (14) och brukar inte var kallare än  $+20\text{ }^\circ\text{C}$ . Under vila och måttlig ansträngning sker detta i näsa, svalg och större luftvägar. Vid ökad ventilation sker andningen oftast genom munnen varvid näsans värmeväxlande förmåga förloras och mindre lufrör rekryteras i för uppvärmning och befuktning av inandningsluften. Det åtgår energi för att värma (0,304 cal för att värma 1 liter luft en grad) och för att befukta luften (580 cal för att förånga 1 gram vatten). Denna energiförlust står i proportion till graden av luftvägsobstruktion som utlöses vid inhalation av kall torr luft hos astmatiker.

### **Mekanismer vid bronkobstruktion utlösta av kall luft**

Flera faktorer är av vikt för uppkomst av bronkkonstriktion vid inhalation av kall luft. För det första är luftflödet och därmed mängden inandad luft av betydelse. Ju större ventilation desto större risk för luftvägsobstruktion. För det andra är luftens vatteninnehåll av betydelse och för det tredje kan luftens temperatur vara betydelsefull. Det förefaller emellertid som om temperaturen i sig inte är av större betydelse. Kall luft synes utöva sina effekter på astmatikerns luftvägar huvud-

sakligen genom sitt låga vatteninnehåll. För det fjärde är den bronkiella reaktiviteten hos astmatikern av betydelse för hur luftvägarna reagerar.

Det är allmänt känt att kall och rå väderlek kan påverka övre och nedre luftvägar på flera sätt. Det vanligaste symtomet torde vara slemhinnesvullnad med nästäppa och rinnande snuva (15, 16). Patienter med astma upplever ofta symptom i samband med exponering för kall luft. Mekanismen för hur den bronkiella obstruktionen utlöses av kall luft är inte klarlagd men två hypoteser har lagts fram. Den "vaskulära hypotesen" bygger på att kall luft medför vasokonstriktion i luftvägsslemhinnan och att uppvärmning av slemhinnan efter arbete leder till reaktiv hyperemi med åtföljande slemhinnesvullnad och obstruktion (McFadden). Det finns många experimentella och kliniska observationer som stöder denna teori men det skall framhållas att man aldrig lyckats mäta blodflödet i human luftvägsslemhinna och därmed inte kunnat visa att andning av kall luft verkligen leder till vasokonstriktion i luftvägsslemhinnan. I djurförsök har man däremot visat motsatsen, att exponering för torr luft leder till vasodilatation i slemhinnan. Ett fynd som talar mot denna hypotes är att temperaturen i sig inte förefaller ha någon större effekt på astmatikerns luftvägar. Således fann man tämligen liten skillnad i bronkkonstriktorisk effekt när astmatiker inandades torr luft av varierande temperatur (17, 18).

Den andra hypotesen bygger på att luft som inandas skall befuktas under sin passage genom luftvägsträdet. Denna befuktning kommer till stånd genom att vatten från vätskeskiktet som bekläder insidan av luftvägarna förångas och därmed befuktar inandningsluften. Genom vätskeförlusten ökar osmolariteten i det periciliära vätskeskiktet varvid mastceller och möjligen andra celler av andra typer frisätter inflammatoriska mediatorer (Anderson). Försök att visa att inflammatoriska celler och mediatorer deltar i processen när kall luft inducerar luftvägsobstruktion hos astmatiker har inte alltid krönts med framgång. Även om det finns mycket som talar för att dessa mekanismer medverkar vid luftvägsobstruktion så saknas många pusselbitar innan vi har full förståelse för hur inhalation av kall luft inducerar luftvägsobstruktion hos astmatiker.

Stort tack till Professor Kjell Larsson för granskning, kritik och kommentarer till artikeln.

### **Abstract.**

Inhalation of great amounts of cold air increases the risk for asthma?

Hans Lundgren

In Sweden, as other countries, there is evidence of increasing prevalence of asthma. Furthermore there seems to be a north-south gradient with the highest prevalence in the most northern part.

Recent reports have shown frequent use of anti-asthmatic drugs and a high prevalence of asthma symptoms in cross country skiers. The pathogenic mechanisms are not exactly known but inhalation of great amount of dry and cold

air seems to be the most probable explanation. But the mechanisms by which the cold air induces asthma are not clear.

Keywords: asthma, bronchial reactivity, cold, respiration.

## Referenser

1. Lundbäck B, Stjernberg N, Nyström L. An interview study to estimate prevalence of asthma and chronic bronchitis. *Eur J Epid* 1993;9(2):123-33.
2. Lundbäck B, Stjernberg N, Nyström L et al. Epidemiology of respiratory symptoms, lung function and important determinants. Report from the obstructive lung disease in northern Sweden Project. *J Tub Lung Dis* 1994;75: 116-26.
3. Lundbäck B, Stjernberg N, Rosenhall L et al. Metacholine reactivity and asthma. Report from the northern Sweden Obstructive lung disease project. *Allergy* 1993;48:117-24.
4. Larsson L, Boethius G, Uddenfelt M. Differences in utilization of anti-asthmatic drugs between two Swedish provinces- relation to symptom reporting. *Eur Respir J* 1993;6:198-203.
5. Larsson K, Ohlsén P, Larsson L et al. High prevalence of asthma in cross country skiers, *BMJ* 1993;307:1326-9.
6. Larsson L, Hemmingsson P, Boethius G. Self-reported obstructive airway symptoms are common in young cross-country skiers. *Scand J Med Sci Sports*. 1994;4:124-27.
7. Larsson K, Gavhed D, Larsson L et. al., Influence of  $\beta_2$ -agonist on physical performance at low temperature on elite athletes. *Med Sci sports Exerc*. 29(12):1631-6.
8. Freeman W, Packe GE and Cayton RM. Effect of nebulised salbutamol on maximal exercise performance in men with mild asthma. *Thorax*. 44:942-947, 1989.
9. Ingemann-Hansen T, Bundgaard A, Halkær-Kristensen J, Siggard-Andersen J and Weeke B. Maximal oxygen consumption rate in patients with bronchial asthma - the effect of  $\beta_2$ -adrenoceptor stimulation. *Scan J Clin Lab Invest*. 40:99-104, 1980.
10. McKenzie DC, Rhodes EC, Stirling DR, Wiley JP, Dunwoody DW, Filsinger IB, Jang F and Stevens A. Salbutamol and treadmill performance in non-asthmatic athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 15:520-522, 1983.
11. Meeuwisse WH, McKenzie DC, Hopkins SR and Road JD. The effect of salbutamol on performance in elite nonasthmatic athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 24:1161-1166, 1992.
12. Morton AR, Papalia SM and Fitch KD. Is salbutamol ergogenic? The effects of salbutamol on physical performance in high-performance nonasthmatic athletes. *Clin J Sport Med*. 2:93-97, 1992.



13. Signorile JF, Kaplan TA, Applegate B and Perry AC. Effects of acute inhalation of the bronchodilator, albuterol, on power output. *Med Sci Sports Exerc.* 24:638-642, 1992.
14. Höpfe P. Temperatures of expired air under varying climate conditions. *Int J Biometeor.* 1981;25(2):127-32.
15. Silvers W. The skiers nose: a model of cold-induced rhinorrhea. *Annals of allergy.* 1991;67:32-36.
16. Stanford CF and Stanford RL. Exercise induced rhinorrhoea (athlete's nose). *BMJ* 1988;297:660.
17. Eschenbacher WL, Moore TB, Lorenzen TJ, Gross KB. Pulmonary responses of asthmatic and normal subjects to different temperature and humidity conditions in an environmental chamber. *Lung* 1992;170:51-62.
18. Hahn A, Anderson SD, Morton AR, Black JL, Fitch KD. A reinterpretation of the effect of temperature and water content of the inspired air in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:575-579.

# Tillförsel av aminosyror under anestesi ger ökad termogenes

*Eva Sellén*

Överläkare, med. dr.

Anestesi och intensivvårdskliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

## **Kroppstemperaturen sjunker under anestesi**

Att kroppstemperaturen sjunker under anestesi är väl känt sedan 1880-talets iakttagelser under kloroformnarkos. Under en vanlig öppen bukoperation, cirka 1,5 timme, uppvisar patienten en temperatursänkning på över 1 °C i genomsnitt, om inte särskild ”värmeutrustning” används. Temperaturen sjunker mer ju större och längre ingreppet är och under stora bukoperationer är det inte ovanligt med en sluttemperatur på 33-34 °C. Patienter som får både ryggbedövning och allmän anestesi är mest utsatta för hypotermi, på grund av additiv påverkan på kroppens temperaturreglering. Hypotermi <35,5 °C under kirurgi har visat sig vara förenat med icke önskvärda konsekvenser, såsom ökad risk för syrebrist i hjärtmuskeln, ökad blödning, ökad risk för sårinfektion, och förlängd vårdtid (7, 11). I samband med uppvaknandet efter operationen uppstår dessutom s.k. shivering, kraftig muskelhuvring, vilken avsevärt minskar patientens komfort och bidrar till ett ökat behov av smärtstillande medel. Dessutom har sådan shivering visat sig inte vara särskilt effektivt vad gäller värmeproduktion (8).

## **Vilka är då mekanismerna?**

Under anestesi minskar ämnesomsättningen och därmed värmeproduktionen med c:a 30-50 procent. Dessutom ökar värmeförlusterna hos patienten under kirurgi pga avdunstning från såret, drag på operationssalen (luftkonditionering!), värme-strålning patient - sal, samt konduktion mot madrass och lakan. Anestesimedlen orsakar även att värme omfördelas från kroppens centrum till periferin, vilket dock i sig inte innebär någon nettoförlust. Förutom minskad värmebildning och ökade förluster sker också en påverkan på kroppens temperaturregleringscentrum (18), placerat i främre delen av hypothalamus i storhjärnan. I korthet igångsätts kroppens förvarsmekanismer mot såväl kyla som värme med stor fördröjning under anestesi. Normalt tillåts central temperatur variera med endast  $\pm 0,2$  °C från normalvärdet, vanligen omkring 37 °C, annars triggas försvarsmekanismer igång enligt en välkänd och strikt ordning. Under narkos vidgas variationszonen tiofalt till  $37 \pm 2,5$  °C. Inom denna zon blir människan alltså poikiloterm, i likhet med ödlor eller ormar. Perifer kärlkontraktion, den första och viktigaste skyddsmekanismen mot kyla, sker alltså först när kroppstemperaturen sjunkit med c:a 2,5 °C. Dessförinnan känns patienten ”varm och fin” på huden. Kroppens svar på kyla under anestesi är för övrigt ”sämre” än svaret på svettning (19).

Aktiviteten och uppfinningsrikedomen hos anestesiologer och tekniker har alltså varit stor under senare år, i syfte att skapa lämplig utrustning för att förhindra värmeförluster och fall i kroppstemperatur under kirurgi. Betydligt mindre är känt om möjligheterna till att i stället öka kroppens egen värmebildning.

### **Aspekter på värmebildning efter födointag, NIT-begreppet, i vaket tillstånd**

För att kunna upprätthålla temperaturnivån måste kroppen producera ett visst överskott av värme. Energiomsättningen måste därför med cirka 10 procent överstiga den basala energinivån. Normalt styrs detta genom ett automatiskt ökat intag av näringsmedel, och s.k. näringutlöst värmebildning, NIT (nutrient-induced thermogenesis). NIT-begreppet kan spåras tillbaka till 1700-talet, då Lavoisier först rapporterade ett samband mellan syreupptagningsförmåga och värmeproduktion hos djur. Senare beskrev han och Séguin hur syrekonsumtion varierade med födointag. Cirka 100 år senare gjorde Rubner mer systematiska beräkningar av ökningen i syreupptag - och därmed värmeproduktion - efter födointag och begreppet ”specifik dynamisk effekt” infördes, följt av ”nutrient-induced thermogenesis” och ”thermic effect of food”, vilka är de numera använda begreppen.

NIT startar omedelbart efter måltiden, ökar till ett maximum efter 1-2 timmar, varefter det avklingar under 2-5 timmar. Vad gäller storleken på NIT hos friska vuxna individer, står födoämnets värmebildande effekt i proportion till dess energi-innehåll - oberoende av individens storlek. Dock har olika födoämnen olika ”termisk effekt” (9), vilket innebär ökningen över basal ämnesomsättning uttryckt i procent av födoämnets metaboliserbara energi-innehåll. Effektivast värmebildning erhålls från aminosyror eller proteiner, som har en termisk effekt på 30-40 procent, motsvarande för kolhydrater är 6-9 procent och för fetter 0-2 procent. Otillräckligt födointag leder till en gradvis minskning i basal energiomsättning och slutligen i kroppstemperatur. Den detaljerade kunskapen om hur och var i kroppen näringsmedlen stimulerar värmebildningen är fortfarande ofullständigt känd.

Beräkningar från början av 1900-talet visade att den totala NIT överskred den beräknade s.k. *obligatoriska* värmebildningen, resultatet av processer såsom upptag, spjälkning och lagring av födoämnen. Då myntades begreppet *fakultativ* värmebildning (eller ”Luxuskonsumtion”). Mycken möda har genom åren nedlagts på att försöka spåra mekanismerna bakom den fakultativa värmebildningen hos människa.

Hos vissa hibernerande smådjur finns, liksom hos nyfödda barn under de första 6 månaderna, det bruna fettet, med en stor värmebildande kapacitet, baserat på en unik mitokondriell mekanism som frikopplar ATP-produktionen och därmed ökar syrekonsumtionen och värmebildningen. Denna mekanism involverar en central aktivering av det sympatiska nervsystemet, vilket i sin tur utsöndrar noradrenalin och därmed stimulerar receptorerna i bruna fettceller. Tyvärr har dock denna mekanism visat sig bli satt ur spel under anestesi (12).

Hos vuxna har inte något brunt fett kunnat återfinnas, varken histologiskt eller funktionellt. I stället har focus riktats på skelettmuskulatur i spekulationerna om den fakultativa värmebildningen, baserat på det välkända faktum att aktivering av sympatiska nervsystemet stimulerar muskulaturens energiomsättning. Denna teori kan dock ifrågasättas av åtminstone två skäl. För det första borde NIT i så fall variera i proportion till individuella muskelmassan, vilket hittills inte kunnat demonstreras. Tvärtom är storleken på NIT förvånansvärt konstant oberoende av individens storlek. För det andra åstadkommer proteinintag en kraftig värmebildande effekt, men utan nämvärd stimulering av sympatiska nervsystemet, såsom exempelvis förhöjda halter av noradrenalin (20). Kolhydratintag å andra sidan resulterar i högre adrenalin och noradrenalin nivåer, men betydligt blygsammare värmebildning. Det finns dock forskning som tyder på en värmebildning i skelettmuskulatur hos djur utan brunt fett och då möjligen medierat via perifera sympatiska nervsystemet (6), dvs. en form av "non-shivering thermogenesis".

Sammanfattningsvis är fortfarande det mesta obevisat angående var och hur i kroppen näringsutlöst värmebildning äger rum. Sannolikt finns olika mekanismer.

### **Näringsutlöst värmebildning, NIT, hos vakna och sövda**

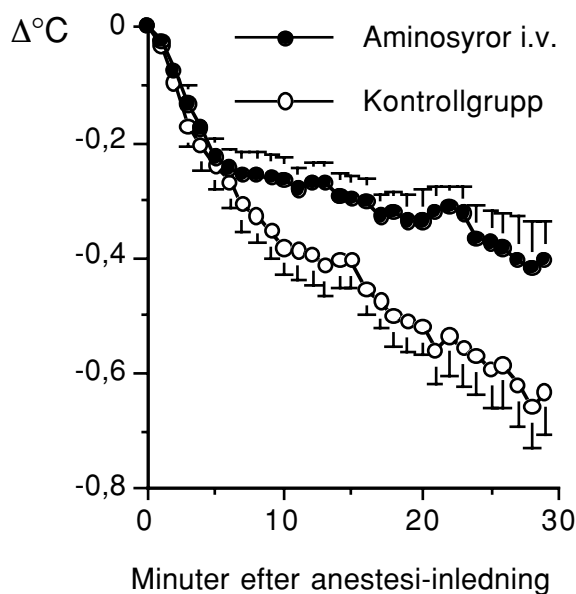
Tillförsel av protein oralt eller aminosyror intravenöst åstadkommer hos vakna, friska individer en ökning av energiomsättningen och värmeproduktionen med cirka 20 procent. Värmen accumuleras och kroppstemperaturen stiger. Hälften av denna värmebildning sker i splanknisk vävnad, dvs. i bukorgan såsom lever, tarmar, och andra hälften i andra vävnader, ännu okänt vilka (4, 5).

För att belysa den kvantitativa betydelse som en aktivering av centrala sympatiska nervsystemet har för NIT, så genomfördes en serie studier på patienter med komplett ryggmärgsskada efter fraktur på halsryggen. Dessa patienter har avbrutna förbindelser mellan hjärna och perifera sympatiska nerver. Eftersom central stimulering av dessa perifera nerver därmed inte är möjlig, så skulle inte någon värmeproduktion kunna uppstå efter måltid. Resultaten visade dock att den termiska effekten av blandat mål, oralt glukos och intravenöst givna aminosyror var normal eller förhöjd hos dessa patienter (1-3). Alltså kan inte NIT vara beroende av centralt utgående aktivering av sympatiska nervsystemet. Värmen producerades uppenbart i periferin.

Allmän anestesi reducerar impulser från hjärnans temperaturregleringscentrum och kan anses likna situationen vid ryggmärgsskada med reducerad sympatikusaktivitet. Det vore därför logiskt att värmebildningen i kroppen kunde stimuleras av näringsmedel givna under anestesi. Näringsmedel ges sällan före eller under kirurgi, vilket resulterar i ett svälttillstånd med reducerad ämnesomsättning. Sedan gammalt har dessutom näringsmedel inte ansetts kunna tas om hand i kroppen under kirurgi, möjligen beroende på den insulinresistens eller minskade proteinsyntes som normalt förekommer i samband med kirurgi.

## Aminosyre-inducerad värmebildning under anestesi

I en serie studier har vi givit en balanserad aminosyrelösning intravenöst under anestesi till patienter som opereras för mindre och medelstor bukkirurgi. Central temperatur och syreupptagningsförmåga har mätts före, under och efter anestesi. Resultaten har jämförts med data från en kontrollgrupp patienter, sövda för liknande operationer. I första studien fann vi, att kroppstemperaturen sjunker snabbt efter anestesi-inledningen, men redan efter 21 minuters anestesi förelåg en signifikant högre kroppstemperatur i aminosyregruppen än i kontrollgruppen (figur 1) och denna skillnad bestod under hela operationstiden. Samtidigt uppvisade aminosyregruppen ett signifikant högre syreupptag tydande på kroppsegen värmebildning. Vid uppvaknandet noterades en kraftig stimulering av syreupptagningsförmågan, vilket inom några minuter återställde kroppstemperaturen till normalvärdet utan shivering. Samtidigt hade kontrollpatienterna sänkt kroppstemperatur och huttrade rejält, en inte alltför ovanlig situation efter kirurgi. Beräkning av energiomsättningen utifrån data om syreupptag visade att den termiska effekten av aminosyretillförsel blev upp till 5 gånger förstärkt under anestesi, ett oväntat fynd (13).



**Figur 1.** Denna bild demonstrerar förändringar av blodtemperatur hos två patientgrupper under den första halvtimmen efter anestesi-start. Temperaturskillnaden mellan grupperna indikerar att tillförsel av aminosyror åstadkommer värmebildning, även under anestesi med muskelrelaxation.

Detta fynd kan betyda att hjärnan, centrala nervsystemet, i vaket tillstånd utövar en hämning, inte stimulering, av utgående impulstrafik som reglerar energiomsättning och värmeproduktion i perifer vävnad. Syftet med detta skulle vara att förhindra en för hög ämnesomsättning och därmed värmeproduktion och stigande

kroppstemperatur. Liknande hämningsmekanism finns beskrivet hos djur. Under anestesi bortfaller denna hämning och aminosyreutlöst värmebildning kan accelerera i perifer vävnad. Sannolikt är värmebildningen ett resultat av ökad syntes/nedbrytning av proteiner eftersom byggstenarna = aminosyror tillförs i överskott.

Durationen av den aminosyreutlösta värmebildningen under anestesi undersöktes. Två timmars aminosyretillförsel strax före och i början av operationen visade sig ge upphov till en ackumulering av värme, tillräckligt för att effektivt förebygga hypotermi. Dessutom fortsatte temperaturstegringen efter uppvaknandet, åtminstone under de 150 min, som mätningarna pågick (14). Dessa resultat styrker antagandet att det är minskad värmeproduktion, snarare än ökade värmeförluster, som orsakar fallet i kroppstemperatur under anestesi.

En annan studie genomfördes i ett försök att utreda i vilken vävnad som den aminosyreutlösta värmebildningen äger rum under anestesi. Hos vakna har nämligen bukorganen, dvs. lever, tarmar, visat sig stå för cirka hälften av denna värmebildning. Under anestesi kunde bukorganens andel, mätt via kateter i levervenen, fastställas till endast ca 23 procent av den totala aminosyreutlösta termogenesen (15), vilket tyder på att majoriteten av värmebildningen äger rum i annan vävnad, möjligen skelettmuskulatur. Just skelettmuskulaturen står i focus, dels på grund av sin förmåga till snabba ändringar i energiomsättning och dels då det på senare tid har kommit rapporter om möjliga mekanismer för icke-huttrande värmebildning i skelettmuskulatur, renodlat perifert inducerad, sannolikt oberoende av centralnervös aktivering.

Effekterna på konvalescensperioden efter kirurgi av aminosyretillförsel under anestesi studerades genom att mäta kväveutsöndringen i urinen, under en dag före och 4 dagar efter bukoperationer, på en grupp patienter och jämföra deras data med resultaten från en kontrollgrupp, som fick koksaltlösning under anestesi. Kväveutsöndringen efter operationer har traditionellt beskrivits som ökad, beroende på att muskulatur bryts ner och bl.a. utsöndras som kväve. I vår studie normaliserades kväveutsöndringen hos de aminosyrebehandlade patienterna, i motsats till kontrollpatienterna, vilka ”sparade” sitt kväve (16). Dessa resultat tyder på att tillförsel av adekvat näring kan utnyttjas väl av kroppen i samband med okomplicerad bukkirurgi, ett fynd som står i kontrast mot hittillsvarande uppfattning. Detta fynd är inte ologiskt, eftersom kväve behövs i kroppen efter operationen, i processer såsom sårhäkning, i immunsystemet och för god funktion av vitala organ. En kortare vårdtid (2,7 dygn) har även påvisats med multipel regressionsanalys hos de aminosyrebehandlade patienterna (17), där faktorer som avgör vårdtidens längd visat sig vara operationstid, aminosyrebehandling samt kroppstemperatur vid uppvaknandet.

Det förefaller inte osannolikt att tillförsel av aminosyror till patienter under anestesi och operation, förutom att förebygga temperaturfallet genom en ökad endogen värmebildning, också kan ha mer långsiktigt positiva effekter, såsom snabbare konvalescens efter operationen. Anledningen till detta kan endast spekuleras i, men möjligen fungerar en muskel, som inte har huttrat vid uppvaknandet, bättre vad gäller energiomsättningen och kan komma igång snabbare

efter operationen. Den kraftiga ökningen i syreupptag vid uppvaknandet kan utgöra en belastning för patienter med exempelvis hjärtsjukdom eller svår leversvikt. I övrigt kan denna behandling anses vara ett säkert och användbart alternativ för att förebygga fallet i kroppstemperatur, som normalt åtföljer anestesi och som kan ge oönskade konsekvenser.

## Summary

Amino-acid supply during anaesthesia causes increased thermogenesis

Eva Selldén

General anaesthesia causes hypothermia due to decreased metabolic rate and impaired thermoregulation. Adverse effects of hypothermia are common. Many warming devices are in use to prevent heat loss, but little attention has been paid to stimulate the body's own heat generation. -NIT, nutrient-induced thermogenesis, means that all nutrients raise energy expenditure. The highest thermic effect is ascribed to amino acids and proteins, 30-40 per cent. In patients with complete cervical spinal cord injury and disrupted nervous connections between the brain and periphery, a normal thermogenesis was found in response to amino acids, indicating that central sympathetic nervous activation is not obligatory. It was suggested that nutrients stimulate heat production in peripheral tissues. During anaesthesia the thermogenic effect of i.v. amino acids was increased. Those results support the existence of an inhibitory action normally exerted by central thermosensors, in order to prevent hyperthermia. During anaesthesia, central thermosensors are silenced and hence, amino acid thermogenesis is exaggerated, and may prevent hypothermia.

Keywords: amino-acids, anaesthesia, hypothermia, proteins, thermogenesis.

## Referenser

1. Aksnes A-K, Brundin T, Hjeltne N, Maehlum S, Wahren J. Meal-induced rise in resting energy expenditure in patients with complete cervical spinal cord lesions. *Paraplegia* 1993; 31: 462-472.
2. Aksnes A-K, Brundin T, Hjeltne N, Wahren J. Glucose-induced thermogenesis in tetraplegic patients with low sympato-adrenal activity. *Am J Physiol* 1994; 266: E161-E170.
3. Aksnes A-K, Brundin T, Wahren J. Metabolic, thermal and circulatory effects of intravenous infusion of amino acids in tetraplegic patients with complete spinal cord lesions. *Clin Physiol* 1995; 15: 377-396.
4. Brundin T, Wahren J. Influence of protein ingestion on human splanchnic and whole-body oxygen consumption, blood flow and blood temperature. *Metabolism* 1994; 43: 626-632.

5. Brundin T, Wahren J. Changes in splanchnic and whole-body oxygen consumption, blood flow and blood temperature in response to intravenous administration of amino acids. *Am J Physiol* 1994; 266: E396-E402.
6. Clark M, Colquhoun E, Rattigan S, Dora K, Eldershaw T, Hall J, Ye J-M. Vascular and endocrine control of muscle metabolism. *Am J Physiol* 1995; 268 (Endocrinol Metab 31); E797-E812.
7. Frank SM, Beattle C, Christopherson R, Norris E, Perler B, Melville Williams G, Gottlieb SO. Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 1993; 78: 468-476.
8. Horwath S, Sparr G, Hutt B, Hamilton L. Metabolic cost of shivering. *J Appl Physiol* 1956; 8; 595-602.
9. Jéquier E. The influence of nutrient administration on energy expenditure in man. *Clin Nutr* 1986; 5: 181-186.
10. von Kappeler O. *Anaesthetica*, Deutsch Chir (monograph) 1880; 20: 33, 53-55.
11. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *N Engl J Med* 1996; 334: 1209-15.
12. Ohlson K, Mohell N, Cannon B, Lindahl S, Nedergaard J. Thermogenesis in brown adipocytes is inhibited by volatile anesthetic agents. *Anesthesiology* 1994; 81; 176-83.
13. Selldén E, Brundin T, Wahren J. Augmented thermic effect of amino acids under general anaesthesia: a mechanism useful for prevention of anaesthesia-induced hypothermia. *Cli Sci* 1994; 86:611-618.
14. Selldén E, Bränström R, Brundin T. Pre-operative infusion of amino acids prevents post-operative hypothermia. *Br J Anaesth* 1996; 96: 227-234.
15. Selldén E, Bränström R, Brundin T. Augmented thermic effect of amino acids under general anaesthesia occurs predominantly in extra-splanchnic tissues. *Cli Sci* 1996; 91: 431-439.
16. Selldén E, Lindahl SGE. Postoperative nitrogen excretion after amino acid-induced thermogenesis under anaesthesia. *Anesth Analg* 1998; 87: 641-646.
17. Selldén E, Lindahl SGE. Amino acid-induced thermogenesis reduces hypothermia during anaesthesia and shortens hospital stay. *Anesth Analg* 1999; 89: 916-922.
18. Sessler DI. Perianesthetic thermoregulation and heat balance in humans. *FASEB J* 7; 1993; 638-644.
19. Sessler DI. Temperature monitoring. In: *Anesthesia*, 4th edition. Ed. Miller.
20. Welle SL, Lilavivat U, Campbell RG. Thermic effect of feeding in man. Increased plasma norepinephrine levels following glucose but not protein or fat consumption. *Metabolism* 1981; 30: 953-958.



# Djup hypotermi och cirkulationsstillestånd med hjälp av extracorporeal cirkulation – ett viktigt verktyg vid avancerad kirurgi

*Stefan Thelin*

Docent, överläkare

Thoraxkirurgiska kliniken, akademiska sjukhuset, Uppsala

## **Inledning**

Det finns belagt att man redan under antiken tillämpade lokal eller allmän hypotermi (sänkt kroppstemperatur) för behandling av olika sjukdomstillstånd. Metoden användes främst vid huvudskador och bröstinfektioner. Under seklerna kom hypotermi att användas som behandling av många sjukdomar och vid trauma. Som ett kuriosum kan nämnas att Mahatma Gandhi vid tiden för första världskriget genomgick behandling med isinpackning för att behandla allvarlig dysenteri. Swan har tecknat hypotermins historia i en läsvärd artikel (11). Med ökade kunskaper om metabolism och temperatur upptäcktes sambandet mellan sjunkande kroppstemperatur och minskat syrgasbehov. Denna kunskap lade grunden till kirurgi under hypotermi med möjlighet att under en begränsad period stänga av cirkulationen och utföra kirurgiska ingrepp i första hand på hjärtat. Bigelow och medarbetare gjorde viktiga pionjärinsatser inom detta område och utvecklade en metod med måttlig hypotermi och cirkulationsavstängning att användas vid öppen hjärtkirurgi på barn (13). Med denna metod kylde barn efter sövning ned i iskallt vatten till en temperatur runt 30 °C varefter operation med slutning av hål i skiljeväggen mellan förmaken (en relativt enkel öppen hjärtoperation) kunde utföras under upp till 10 minuters cirkulationsstillestånd.

Det stod dock tidigt klart att för att kunna utföra mer komplexa operationer behövdes en längre period av cirkulationsavstängning men då blev riskerna stora för skador på hjärna och ryggmärg som är de organ i kroppen som sämst tål syrgasbrist. Behovet av utvecklandet av ett stöd för hjärtats och lungornas funktioner framstod klart. Både utvecklandet av anestesiin (respiratorer och mediciner), och den kirurgiska tekniken och diagnostiken var mogna för fortsatta utmaningar.

## **Hjärtlungmaskinens utveckling**

En hjärtlungmaskin har två viktiga funktioner: att syrsätta blodet och ventilerar bort koldioxid med en oxygenator (konstgjord lunga) och pumpa det syrsatta blodet tillbaka in i kroppen (hjärtfunktionen).

Sökandet efter metoder att pumpa blod till en kroppsdel finns beskrivna sedan tidigt 1800-tal (3). Mer eller mindre både skrämmande och fantasifyllda experi-

ment finns beskrivna. En metod att helt ersätta hjärtat beskrevs av Brukhonenko på 1920-talet men uppmärksammades aldrig i västvärlden. Förståelsen av lungornas funktion (utbyte av syre och koldioxid) ökade i slutet på 1800-talet. En möjlighet att syrsätta blod utanför kroppen presenterades 1885 av von Frey och Gruber vilket var ett första steg för utvecklandet av en oxygenator. Att utveckla en pump som inte skadade blodet bjöd på fler problem. En av de som angrep dessa problem var Charles Lindbergh. Hans svägerska hade insjuknat i ett klaffel som ej var operabelt med dåtidens teknik vilket motiverade honom till att utveckla effektiv pump men då systemet saknade oxygenator fick projektet läggas ner. Den typ av pump som så småningom kom att dominera blev den sk roller pumpen som bl a utvecklades av DeBakey och han är fortfarande aktiv i hjärtkirurgi och i utvecklandet av nya pumpar trots en aktningvärd ålder. Den amerikanske kirurgen Gibbon bidrog med avgörande insatser under 20 år och han blev också den första kirurg som genomförde en lyckad öppen hjärtoperation med extracorporeal cirkulation (ECC, cirkulation som drivs utanför kroppen) med hjälp av hjärtlungmaskin (4). I maj 1953 opererade han framgångsrikt en 18-årig kvinna och slöt ett hål mellan förmaken, tyvärr var flera av de efterföljande operationerna misslyckade och han övergav sedermera kirurgin. Clarence Crafoord opererade 1954 i Stockholm bort en tumör i vänster förmak vilket var den första operationen av det slaget med ECC.

Andra viktiga förutsättningar för utvecklingen av hjärtlungmaskinen och genomförande av ECC var upptäckten av blodgrupperna med möjligheterna att säkert transfundera blod och upptäckten av heparin och protamin för att bryta och återställa blodets koagulationsförmåga.

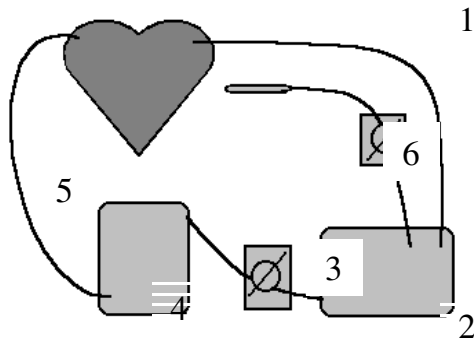
Ett originellt och fascinerande stickspår i utvecklingen var Walton Lillehei's metod att koppla ihop cirkulationen hos en vuxen och ett barn och på så sätt skapa möjlighet att tillfälligt koppla bort hjärtat på barnet. Under dessa förhållanden kunde han utföra relativt komplicerade operationer för hjärtmissbildningar. Metoden var förhållandevis säker men krånglig då den krävde två operationer och två anestesier (nedsövningar) för ett korrigerande ingrepp (6).

Snabbt förbättrades oxygenatorer och pumpar så att Lillehei's metod övergavs. Fortfarande fanns det begränsningar i oxygenatorernas kapacitet och pumparnas tillförlitlighet varför de flesta hjärtoperationer utfördes i måttlig hypotermi (25-30 °C). Detta för att minska syrgasbehovet och för att öka säkerhetsmarginalen vid oönskade maskinstopp. Idag är hjärt-lungmaskinen ett säkert och viktigt verktyg inom hjärtkirurgin.

### **Hjärtlungmaskinens olika delar**

Som redan nämnts i texten ovan har hjärtlungmaskinen två huvuduppgifter. Oxygenatorn som ersätter lungan har under åren byggt på olika konstruktioner. Idag används nästan uteslutande membranoxigenatorer. Gasutbytet sker över ett membran som oftast består av polypropylen och som har små ”porer” med en diameter på 0.03-0.07 µm och täckande minst 50 procent av membranets totala yta. Inbyggt i oxygenatorn finns ofta en blodreservoar då blodvolymen i patienten

skiftar under operationerna. Den pump som tar över hjärtats funktion är antingen en sk roller pump som pressar fram blodet genom att komprimera den slang som för blodet till patienten eller en sk centrifugalpump som överför rörelseenergi till blodet i ett speciellt snabbt roterande pumphuvud. Bägge typerna av pump har sina respektive nack- och fördelar men skillnaden dem emellan är vanligen utan betydelse.



**Figur 1.** Principskiss över en hjärtlungmaskin. 1 avförande slang, 2 blodreservoar, 3 pump, 4 oxygenator med värmeväxlare, 5 tillförande slang, 6 sug för blod med separat pump.



**Figur 2.** En modern hjärtlungmaskin innehåller flera monitorer för övervakning av den extracorporeala cirkulationen.

En värmeväxlare sitter ofta inbyggd i oxygenatorn och med hjälp av vatten kan blodet kylas och värmas till önskad nivå. Blodet förs till och från patienten med grova slangar. Med grova kanyler ansluts dessa slangar till patientens kärlsystem. Man har en anslutning på vardera artär (pulsåder) och vensidan i kärlsystemet. Kanylerna är utformade på olika sätt beroende på var de ska placeras (se nedan) . Kanyler till artärsidan ska tillföra syrsatt blod till kroppen (med hjälp av pumpen) och är formade i spetsen så att de lätt kan föras genom artärväggen. Kanylerna i

venerna är grövre då blodet här ska transporteras från kroppen enbart genom den hävert som uppstår genom nivåskillnaden mellan patient och maskin. I maskinen finns också ett system med sugar kopplade till en speciell reservoar (cardiotomi-reservoar) och med dessa sugar kan blod i operationsområdet omhändertas och ledas vidare in i oxygenatorn så att det ej går till spillo. Schematiskt presenteras hjärt-lungmaskinens delar i figur 1, och i figur 2 visas ett fotografi av en modern hjärtlungmaskin.

### **Effekter av hypotermi**

Med hjärtlungmaskin kan man helt ta över kroppens cirkulation under en begränsad tid (timmar) och man kan också sänka kroppstemperaturen ned till 10-15 °C (djup hypotermi).

Vid normal kroppstemperatur klarar hjärnan och ryggmärgen upphörd blodcirkulation upp till fem minuter men därefter får man skador som många gånger är irreparabla. Andra organ har betydligt större tolerans. Hjärta och lever klarar 30 minuter och njurarna upp till 60 minuter utan speciella åtgärder.

Nedkylning medför förlångsämning av metabola processer vilket bl a visar sig i en minskad konsumtion av adenosintrifosfat (ATP). Konsumtionen av syrgas ger ett gott mått på den metaboliska aktiviteten. Det finns många studier på hur metabolismen sänks vid lägre temperatur men de presenterade resultaten varierar. Vid normotermi är syrgaskonsumtionen 150 ml/min/m<sup>2</sup> och som ett riktmärke anges att den reduceras med 5-9 procent per grads temperatursänkning. Michenfelder och Theyer fann att syrgaskonsumtionen sjönk till 50 procent vid 28 °C och 33 procent vid 25 °C (8). Senare rön är delvis motsägelsefulla och visar på en mer uttalad sänkning av metabolismen vid lägre temperaturer. Hjärnans syrgaskonsumtion är 20,10 och 5 procent vid 22, 18 och 14 °C (9). Under djup hypotermi kan man således stänga av cirkulationen under en begränsad period. Det är omtvistat hur länge cirkulationen kan stängas av men i ett nyligen presenterat arbete anges 30 minuter vid 15 °C som en säker period men dessa slutsatser grundar sig på en studie av 37 vuxna patienter (7). I litteraturen finns redovisat betydligt längre perioder med cirkulationsavstängning med lycklig utgång men det gäller främst hos unga individer. De vanligaste symtomen från centrala nervsystemet efter för lång avstängning är problem med koncentration och minne, desorientering och skakningar liknande de vid Parkinsons sjukdom. Även förlamningar och blindhet förekommer.

Nedkylning till djup hypotermi av en vuxen tar ca 30 minuter med ECC. Ibland används samtidigt lokal nedkylning av huvudet med ismossa för att ytterligare påskynda nedkylningen. Hastigheten på nedkylningen behöver inte begränsas men man kyler sällan under 15 °C även om det inte finns säkra belägg för att det är skadligt. Inför cirkulationsavstängningen tillförs ofta narkosläkemedlet barbitursyra då det finns tecken till att den förbättrar skyddet av hypotermi. Efter avslutat ingrepp startas ECC och uppvärmningen påbörjas. Den tar betydligt längre tid än nedkylningen beroende på att en temperaturgradient över 10 °C mellan vattnet i

värmväxlaren och blodet ej får överskridas. Det är visat att för stora temperaturgradienter liksom uppvärmning av blodet till mer än 38 °C kan medföra skador på hjärnan. Vanligen tar det 45-60 minuter att värma en vuxen människa från djup hypotermi till normotermi. Då patienten är varm och hjärtat uppvisar stabil aktivitet kan hjärt-lungmaskinen kopplas bort.

Mild hypotermi kan uppnås även hos vuxna utan hjälp av ECC. Busto och medarbetare har presenterat resultat där man med användning av mild hypotermi har erhållit en protektiv effekt på nervsystemet som överstiger den man förväntat sig av enbart temperatursänkningen (2). Förklaringen kan ligga i förändringar i cellmembranen som ökar toleransen mot syrebrist och kan vara en möjlig strategi att begränsa hjärnskador vid slaganfall där ECC ej används (10). Om denna förändring i cellmembranen kan spela roll även vid djup hypotermi är för mig okänt.

Hypotermi i sig kan medföra komplikationer som kan vara besvärande. Koagulationssystemet som redan genom tillförsel av heparin har satts ur spel kan drabbas av försämringar som kvarstår även efter uppvärmning. Hjärtats kontraktionskraft kan påverkas sannolikt pga rubbningar i kalkbalansen över cellmembranen. Hjärtarytmier och sammandragning av kärlsystemet förekommer. Läkemedel kan ändra sina effekter under hypotermi oftast beroende på förändrad nedbrytningshastighet.

Att mäta rätt temperatur under hypotermi bjuder på vissa problem. Man eftersträvar en viss temperatur i hjärnan inför avstängning. Mätning av temperaturen i ändtarmen kan ge felaktig värden, och då vanligen för höga, efter nedkylning och tvärtom efter uppvärmning pga en viss eftersläpning. Temperaturmätning i urinblåsan anses ge den bästa bilden av kroppstemperaturen men man kan också mäta trumhinnetemperaturen vilket dock är tekniskt svårare. Svalgtemperaturen används även men innehåller också felkällor.

### **Djup hypotermi vid ECC**

Idag utförs de flesta hjärtoperationer där ECC används i normotermi eller mild hypotermi. Med dagens effektiva oxygenatorer är gasutbytet sällan ett problem och de främsta anledningarna till att använda viss hypotermi är en möjlig flödesreduktion i maskinen vilket också kan minska störande blödning i hjärtat samt en viss skyddande effekt för hjärnan (se ovan).

Den djupa hypotermin som kan kombineras med en period av totalt cirkulatoriskt stillestånd används vid operationer där man tillfälligt måste kraftigt minska eller helt stänga blodcirkulationen för att kunna utföra ett ingrepp. Denna metod används vid operationer på aortabågen (bågen på stora kroppspulsådern där halskärlen avgår), vid operationer för avancerade hjärtfel hos små barn, vid operationer för kronisk lungembolism (blodproppar) samt vid vissa former av neurokirurgi (stora kärlförändringar i hjärnan) och vid avlägsnande av stora tumörer i buken (njurtumörer med blodproppar i nedre hålvenen och höger förmak).

## **Operationer på aortabågen**

Aneurysm och dissektioner är två skilda sjukdomstillstånd i aorta, där aneurysm är en vidgning av de tre lagren i kärlväggen (intima, media och adventitia) så att kärlets diameter är den dubbla eller mer jämfört med normal diameter. Vid denna storlek bedöms risken för sprickbildning så stor att ett kirurgiskt ingrepp, som i sig inte är helt riskfritt, är motiverat. Vid en dissektion har kärlväggen kommit att splittras så att ytterligare en blodförande kanal bildas mellan media och adventitia. Ytterväggen för den nya blodförande kanalen består delvis av endast adventitia och kan vara mycket skör. Om dissektionen omfattar den uppåtstigande delen av aorta och/eller aortabågen är akut operation påkallad om det inte föreligger klara kontraindikationer som hög ålder eller allvarlig komplicerande sjukdom.

Operationer på aortabågen, oavsett om orsaken är aneurysm eller dissektion, kräver alltid djup hypotermi och en period av cirkulationsavstängning. Vid operationen öppnas aortabågen och det finns alltid en viss risk för att luft kommer in på artärsidan i blodsystemet med risk för komplikationer (luftproppar). Om ingen speciell åtgärd vidtas under avstängningen bör den avslutas inom 30 minuter förutsatt att temperaturen är under 20 °C.

## **Operationer av hjärtmissbildningar hos små barn**

Dessa operationer kan vara tekniskt utmanande på grund av avancerade missbildningar och den lilla storleken på hjärtat. Under pågående ECC förekommer alltid en viss blödning i operationsområdet, som kan vara mycket störande, och det kan vara tekniskt omöjligt att genomföra ECC och samtidigt operera vid vissa typer av missbildningar. Man använder då en eller flera perioder av cirkulationsavstängning vid låg temperatur och som nämnts tidigare tål barn sannolikt en längre avstängning än vuxna, likväl finns det dokumenterat i litteraturen att skador förekommer. Om det är tekniskt möjligt försöker man att bibehålla ett kraftigt reducerat blodflöde med 50-100 ml/kg/min vid ECC under djup hypotermi då den tekniken har visat sig förbättra resultaten.

## **Operationer för kronisk lungembolism**

Dessa operationer har som mål att rensa ut gamla blodproppar som lagrats på insidan av lungartärerna och hotar att täppa igen dessa. Vid operationen öppnas lungartären där den lämnar hjärtat och vidare ut förbi den första förgreningen. Med speciella instrument kan man därvid skala av insidan av artären. Ingreppet är tekniskt svårt och kräver för att kunna utföras absolut blodtomhet i lungartären. Följaktligen måste cirkulationsavstängning tillgripas och den kan behövas under fler perioder. Man arbetar vid en kroppstemperatur på ca 18 °C och avstängningsperioder på 20 minuter som avbryts av perioder med cirkulationen återstartad. Vanligen kan ingreppet utföras under 2-3 avstängningsperioder.

## **Operationer för aneurysm i hjärnan**

Idag kan många cerebrala aneurysm behandlas med endovaskulär teknik dvs med katetrar via artärsystemet men öppen operation är fortfarande motiverad under vissa omständigheter. I sällsynta fall har aneurysmet en storlek (>2,5 cm) eller lokalisation som gör ingreppet riskfyllt. Man kan därvid använda djup hypotermi och en period av cirkulationsavstängning för att underlätta ingreppet. Fördelen är naturligtvis att aneurysmet lättare kan hanteras av neurokirurgen. Samtidigt förlängs ingreppet betydligt och risken för koagulationsrubbningar är inte obetydlig. Den samlade erfarenheten visar att operationen är väl genomförbar men ej helt fri från komplikationer.

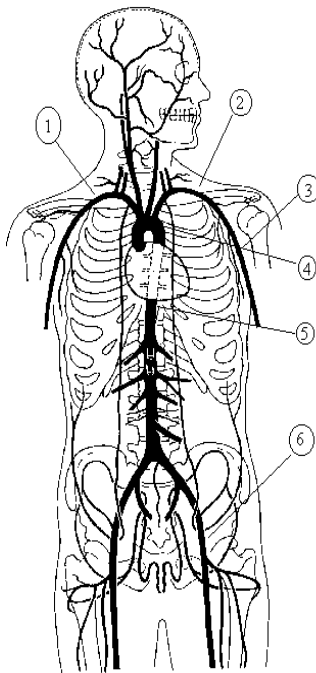
## **Operationer för stora buktumörer med proppbildning i nedre hålvenen**

Det är framförallt njurtumörer som kan växa så att proppar bildas i nedre hålvenen med risk för tilltäppning och så att svansen på proppen sticker in i höger förmak. Dessa operationer utförs med en kortare period av cirkulationsavstängning varvid förmaket och hålvenen rensas från trombmassor. Övriga delen av operationen med avlägsnande av tumören sker i första hand före start av ECC. Ibland är det tekniskt möjligt att bibehålla ett blodflöde till övre kroppshalvan framförallt till hjärnan vilket minskar riskerna. Även andra tumörer i buk- och brösthålan med olycklig lokalisation kan i sällsynta fall kräva att djuphypotermi och cirkulationsavstängning tillgrips.

## **Tekniker för att ansluta kroppen till ECC**

Vid ordinära hjärtoperationer, när ECC används, utförs ingreppet i normotermi eller lätt hypotermi. Patienten ansluts som tidigare nämnts till hjärtlungmaskinen med en grov tillförande kanyl i aorta ascendens (uppåtstigande delen av kroppspulsådern) och en ännu grövre avförande kanyl i höger förmak. Vid de speciella ingrepp som diskuterats ovan med djup hypotermi används ibland alternativa kärl för kanylering. Vid operationer på aortabågen används som alternativa kärl för tillförande kanyl arteria femoralis (lårpulsådern) eller arteria subclavia (nyckelbenspulsådern) (figur 3). För att dränera ut blod till hjärtlungmaskinen kan man även ansluta speciellt långa kanyler till vena femoralis (lårvenen) som förs vidare upp till det högra förmaket.

Mer ovanliga men beskrivna lokaler för den tillförande kanylen är arteria axillaris (axelpulsådern), carotis (halspulsådern), aortabågen och aorta descendens (nedåtstigande delen av aorta). Ofta används speciellt designade kanyler som införs med s k Seldingerteknik som är skonsam för kärlen. Avförande kanyler kan även införas i vena subclavia och jugularis (halsvenen).



**Figur 3.** Kroppens större pulsådor. 1 höger nyckelbensartär, 2 vänster nyckelbensartär, 3 vänster axelartär, 4 aortabågen, 5 nedåttigande delen av aorta, 6 vänster lårpulsåder. På alla dessa lokaler kan artärkanyl inläggas för inkoppling av tillförande slang från hjärtlungmaskinen vid ECC

### **Olika tekniker för blodcirkulation i hjärnan vid cirkulationsavstängning**

Det har presenterats olika tekniker för att upprätthålla någon form av cirkulation till hjärnan under en period av cirkulationsavstängning. Under 90-talet utvecklade framför allt japanska kirurger en metod med s k retrograd cerebral perfusion (15). Vid denna metod pumpas kallt syrsatt blod in i övre hålvenen under cirkulationsavstängningen. Hålvenen är då tillfälligt avstängd vid sitt inlopp till höger förmak vilket medför att blodet pressas baklänges genom den övre kroppshalvans venssystem och på så vis bakvägen når bl a kapillärsystemet i hjärnan. Det är viktigt att trycket ej blir för högt på vensidan då det kan resultera i svullnad av hjärnan. Mycket forskning är nedlagt på att utvärdera denna metod men några säkra omdömen saknas fortfarande. Många anser att metodens fördel är att kunna spola bort eventuella blodproppar och kalkrester liksom luft i slutet på avstängningsperioden. Att metoden påverkar metabolismen i hjärnan anses idag som mycket tveksamt. Retrograd cerebral perfusion blev mycket uppmärksammat då det introducerades och används fortfarande idag i många fall av kirurgi med aortaaneurysm.

En annan metod för att upprätthålla cirkulationen i hjärnan under avstängning är s k antegrad selektiv cerebral perfusion. Vid denna metod pumpas kallt syrsatt blod in i halspulsådorna under avstängningen. DeBakey använde tidigt metoden men använde sannolikt för höga flöden och tryck varför resultaten ej alltid var lyckade. Den franske kirurgen Bachet och den japanske kirurgen Kazui har vidareutvecklat metoden så att den idag får anses som den bästa för att skydda hjärnan vid cirkulationsavstängning (1, 5). Antegrad cerebral perfusion kan



utföras på olika vis. Kanyler kan inläggas till halpulsåderna antingen med direkt punktion från operationsområdet av dessa kärl eller via kärlets avgångar från aortabågen som öppnats. Båge teknikerna innebär vissa risker att föra in proppar i hjärnans kärlsystem och måste utföras försiktigt. En delvis alternativ teknik är inläggning av en kanyl i den högra nyckelbensartären. Den kanylen kan användas för att tillföra blod till hela kroppen vid nedkylningen. Vid avstängningen stängs kärlets avgång från aortabågen och då denna avgång är gemensam med höger halpulsåders avgång skapar man en väg att styra blodet baklänges i nyckelbensartären och sedan den rätta vägen upp i höger halpulsåder. Vid denna situation uppnår man en fullgod cirkulation på hjärnans högra sida. Hjärnan har ofta ett fullgott system med artärförbindelser, kollateraler, över medellinjen vilket oftast medför en adekvat cirkulation även på vänster sida. Dock kan denna kollateralcirkulation vara störd av åderförkalkning varför man ofta väljer att komplettera med en kanyl i vänster halpulsåder. Man har då en cirkulation i hjärnan som gör att avstängningsperioden kan förlängas med en god säkerhet och detta kan utnyttjas vid komplexa ingrepp på aortabågen. Denna metod är den som under-tecknad föredrar vid operationer där cirkulationsavstängningen förväntas överstiga 30 minuter.

## **Framtid**

Hjärtlungmaskinen som är ett resultat av många personers forskning och utvecklingsarbete är ett viktigt verktyg inte bara vid hjärtkirurgi. Användande av ECC, djup hypotermi och cirkulationsstillestånd möjliggör avancerade ingrepp vid svåra sjukdomar. I framtiden kommer tekniken sannolikt förfinas ytterligare med större möjligheter att tillföra blod till olika organ med olika flöden och temperaturer för att minska skadeverkningar och risker. En alternativ och dramatisk utveckling vore möjligheten att imitera igelkottens förmåga att sänka och höja sin kroppstemperatur. En farmakologisk behandling av den kalibern skulle radikalt minska behovet av ECC. Slutligen kan man reflektera över om personer som utsätts för cirkulationsstillestånd vid djup hypotermi ur filosofisk synvinkel kortvarigt men ändå avbrutit sitt åldrande.

## **Summary**

Deep hypothermia and circulatory arrest by using extracorporeal circulation – an important tool in advanced surgery  
Stefan Thelin

The use of therapeutic hypothermia is documented since the antiques. When the relationship between lowered body temperature and a slowing of the metabolic processes was found, the opportunity to perform open heart surgery with a brief period of circulatory arrest was opened. The development of the heart-lung machine with a heat exchanger made surgery in deep hypothermia with circulatory arrest for 30 minutes or more possible with adjunctive techniques for protection of the brain and spinal cord. Today, complex surgery on the heart, the

aorta, the cerebral vessels, the pulmonary arteries and surgery for large abdominal tumors are performed using this technique.

Keywords: hypothermia, therapy, surgery.

### Referenslista

1. Bachet J, Guilmet D, Goudot B, Termignon JL, Teodori G, Dreyfus G, Brodaty, Dubois C, Delentdecker P. Cold cerebroplegia: a new technique of cerebral protection during operations on the tranverse aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:85-94.
2. Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Valdes I, Scheinberg P, Ginsberg MD. Small differences in inraischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987;7:729-738.
3. Galetti PM, Mora CT. Cardiopulmonary bypass: the historical foundation, the future promise. In: Mora CT ed. *Cardiopulmonary bypass, principles and techniques of extracorporeal circulation* 1<sup>st</sup> ed. New York. Springer, 1995;3-20.
4. Gibbon JH Jr, Dobell AR, Voigt GB. The closure of interventricular septal defects on dogs during open cardiotomy with the maintenance of the cardio-respiratory functions by a pump oxygenator. *J Thorac Surg* 1954;28:235-240.
5. Kazui T, Kimura N, Yamada O, Komatsu S. Surgical outcome of aortic arch aneurysm using selective antegrade perfusion. *Ann Thorac Surg* 1994;57:9094-11.
6. Lillehei CW. Controlled cross circulation for direct-vision intracardiac surgery; correction of ventricular septal defects, atrioventricularis communis and tetralogy of Fallot. *Post Grad Med* 1955;17:388-396.
7. McCullough JN, Zhang N, Reich DL, Juvonen TS, Klein JJ, Spielvogel D, Ergin MA, Griep RB. Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1895-9
8. Michenfelder JD, Theyer RA. Hypothermia: effect on canine brain and whole-body metabolism. *Anesthesiology* 1968;29:1107-1112.
9. Michenfelder JD, Milde JH. The relationship among canine brain temperature, metabolism and function during hypothermia. *Anesthesiology* 1991;75:130-136.
10. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL och medarbetare. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality and outcome. *Lancet* 1996;347:422-5.
11. Swan H. Clinical hypothermia: a lady with a past and some promise for the future. *Surgery* 1973;73:736758.
12. Ueda Y, Miki S, Kusuhara K, Okita Y, Tahata T, Yamanaka K och medarbetare. Surgical treatment of aneurysm or dissection involving the

ascending aorta and aortic arch utilizing circulatory arrest and retrograd cerebral perfusion. *J Cardiovasc Surg* 1990;31:553-8.

13. Williams WH, Davtyan HG, Draznova M. Hypothermia, cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. In: Mora CT ed. *Cardiopulmonary bypass, principles and techniques of extracorporeal circulation* 1<sup>st</sup> ed. New York: Springer, 1995;40-54.

# Effekten av hypotermi och dess potential vid behandling av hjärnskador

*Olav Thulesius*

Professor, med. dr.

Universitetsjukhuset, Linköping

Vinzenz Priessnitz, den moderna hydroterapiens grundare, anlade 1826 den första vattenkuranstalten i Schlesien. Hans behandlingsprincip var baserad på användning av kallt vatten både utvärtes och invärtes. Hydroterapi blev snart mycket populär och togs upp av andra såsom Sebastian Kneipp och spreds snabbt till England och USA. Behandlingen påbörjades tidigt på morgonen med några glas kallt vatten, följt av en iskall dusch eller sitt-bad och kalla omslag och avrivningar. Denna föregångare till hypotermibehandling ansågs kunna härda kroppen, lindra smärtor och driva ut onda vätskor.

Hypotermi som medicinsk behandlingsmetod i kliniken infördes först i öppen hjärtkirurgi. Av egen erfarenhet minns jag detta när jag 1955 i Paris assisterade på Le Broussais's kirurgiska klinik. In i operationssalen rullade man in ett badkar med isbitar vari den sövda lilla patienten nedsänktes med en termometer i baken. När rätt temperatur uppnåddes (33 °C) lyftes hon ur karet och upp på operationsbordet för snabb operation av ett kongenitalt vitium. Modern hypotermi användes nu bland annat som skyddande metod vid hjärnskador (1).

## **Experimentell hypotermi**

När man tar ställning till frågan om hypotermi som medicinsk behandlingsprincip måste man göra klart för sig vad detta betyder för kroppens metabola processer och funktionen av olika organ. En sänkt kroppstemperatur har vittgående konsekvenser på en rad fysiologiska processer. I cirkulationen åstadkommer hypotermi hos människa i huvudsak:

1. bradykardi och ökad inotropi i hjärtat
2. ett förändrat kärlmotstånd och
3. en ökad blodviskositet

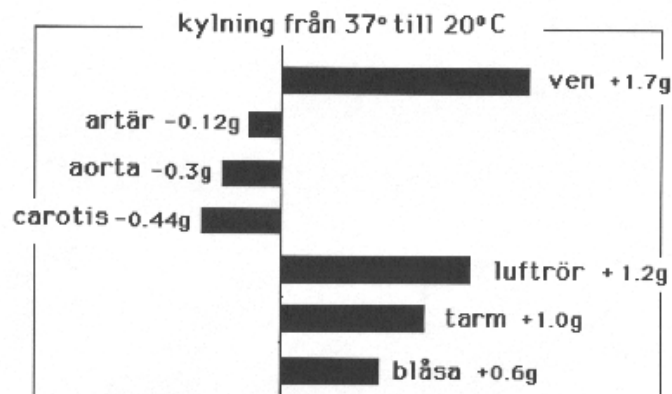
Vi har koncentrerat oss på att studera effekten av kyla på blodkärl (kärlmotstånd) men har också undersökt andningsvägarna, mag-tarmkanalen och urinblåsan. Våra studier handlar om köldutlösta reaktioner av glatt muskulatur genom kontinuerlig registrering av tonus på preparat från olika species av försöksdjur (får, kaniner, råttor) i termostaterade organbad under stegvis kylning från 37° till 5 °C.

Dessutom undersökte vi *in vivo* kylans inverkan på luftvägarna. Detta gjorde vi hos normala försökspersoner och patienter med astma genom inandning av kall luft (-15 °C). Vi testade köldeffekten genom mätning av olika lungfunktionsparametrar. Som ett mått på de större luftvägarnas reaktion på kyla gjorde vi dynamisk spirometri och mätte FEV-1 (forcerad expiratorisk volym efter en sekund) och för bedömning av de små luftvägarna (bronchioler) bestämde vi mängden avstängd luftvolym (volume of trapped air).

## Resultat

Kylning åstadkom markanta tonusförändringar i preparaten av blodkärl, luftrör, tarm och blåsa. Vid återuppvärmning var dessa reversibla och kunde inte elimineras med autonoma blockare samt tetrodotoxin och måste därför klassificeras som myogena processer, betingade av intracellulär translokation av Ca<sup>++</sup> som är ansvarig för kontraktionsprocessen (2).

Figur 1 är en schematisk sammanfattning av våra resultat i olika preparat. Här visas medelvärdet av tonusförändringar dvs uppnådd kontraktion eller respektive dilatation. I framställningen har vi valt en sluttemperatur på 20 °C, men även mycket mindre hypotermi gav en reaktion i samma riktning.



**Figur 1.** Schematisk framställning av tonusförändringar i olika glatt muskelpreparat vid temperatursänkning från 37° till 20 °C.

### Blodkärl

I hudvenor erhöles en till temperatursänkningen proportionell kontraktion medan djupa muskelkärl reagerade i motsatt riktning med en dilatation (3). Kylning av A. pulmonalis och aorta gav en dilatation, proportionell till temperatursänkningen. När vi såg rapporter om en gynnsam klinisk effekt av nedkylning på strokepatienter utökade vi försöken att omfatta A. carotis. Temperatursänkning utlöste här, som i A. pulmonalis, en markant relaxation (4,5). Översatt till *in vivo* situationen betyder detta alltså att kylan åstadkommer en vasodilatation i stora kärl (se figur 1). I halspulsådern kan detta innebära ett ökat flöde till hjärnan av nedkyllt blod.

### *Luftvägar*

Med hänsyn till köldutlöst astma gjorde vi liknande experiment på isolerade bronker och bronkioler (från får). I dessa fanns samma reaktion som i hudvenerna: en till temperatursänkningen proportionell konstriktion. På normala försökspersoner gav inhalation av kall luft en lätt, men signifikant sänkning av FEV-1 värdet (som återspeglar de större bronkerna), däremot ingen förändring av den avstängda luftvolymen (en parameter fr. a. beroende på bronkioler). Hos astmatiker reducerades FEV-1 värdet betydligt från 74 till 60 procent och mängden avstängd luftvolym ökade proportionellt till sänkningen av FEV-1. Köldutlöst bronkospasm var alltså särskilt kännbar hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom. Både hos normala försökspersoner som astmatiker var förändringarna reversibla efter tillförelse av beta-2 stimulerande bronkodilatator-behandling (6).

### *Urinblåsa*

Här fanns samma mönster som i hudkärlen: en markant köldutlöst kontraktion. Klinisk erfarenhet visar att kylning av urinblåsan ger en sammandragning men trängningar och miktionsuppträder bara vid neurogen blåsskada eftersom reaktionen normalt inhiberas reflexogent (7).

### *Mag- tarmkanalen.*

Kylning utlöste en markant ökning av både tonisk och rytmisk (ökad frekvens) aktivitet, mest uttalad i jejunum och colon.

### **Medicinsk betydelse**

Vid bedömningen av hypotermi på funktionsförändringen i organ med glatt muskulatur räcker det inte att se på den maximala tonusförändringen vid exempelvis 20 °C (som i figur 1) utan man måste också ta hänsyn till den kritiska temperaturtröskeln vid vilken en tonusförändring först uppträder. Våra undersökningar visade att redan en lätt sänkning av temperaturen, under den normala, ledde till signifikanta tonusförändringar (exempelvis kärlvidgning) i alla testade preparat.

### *Blodkärl*

Vår tolkning är att köldutlöst sammandragning av ytliga kärl, framför allt vener, minskar värmeförlusten från huden och omdirigerar blodflödet till den djupa cirkulationen. *In vivo* understöds reaktionen vid avkylning av en kraftigt ökad sympatikoton adrenerg aktivering. Denna reaktion gör att blodet omfördelas till de mest vitala delarna och ökar den cirkulerande blodvolymen genom ett ökat venöst återflöde till hjärtat och en höjd *preload* på hjärtat. Detta kan provocera angina pectoris attacker hos patienter med koronarsjukdom (8).

Hos patienter med primär eller sekundär (vibrationsutlöst) Raynaud's syndrom är köldutlöst vasokonstriktion i extremitetskärl särskilt utpräglad (9).

#### *Mag- tarmkanalen.*

Om nedkylningen av kroppen når kritiska värden så att det uppstår ett toniskt kontraktionstillstånd i mag- tarmkanalen bör detta rimligen påverka (minska) absorptionen av läkemedel och hindra normal motilitet.

#### *Urinblåsa*

En sänkt temperatur inuti eller utanför urinblåsan utlöser tonusökning och ett förhöjt intravesikalt tryck som kan nödvändiggöra miktions samtidigt som diuresen ökar vid kyla.

#### *Luftvägar*

Det har tidigare visats att inandning av stora mängder kall luft försämrar ventilationen hos skidåkare och kan framkalla astma (10). Vidare är förekomsten av obstruktiv lungsjukdom högre i Norrland, jämfört med Skåne (11). I våra egna undersökningar fann vi stöd för dessa iakttagelser eftersom vi påvisade att andning av kall luft ökade luftvägsmotstånd både hos normala individer och särskilt astmatiker. Den medicinska konsekvensen är därför att undvika inhalation av stora mängder kall luft och att behovet av bronkdilaterande behandling är större i kalla trakter och på vintern.

### **Terapeutisk hypotermi**

Hypotermi är inte enbart av ondo utan man har sedan länge försökt att använda moderat hypotermi i terapeutiskt syfte, exempelvis i hjärtkirurgi för att förhindra kammarflimmer (12) och vid hjärnsador. Utgångspunkten för klinisk användning av nedkylning hos patienter med nedsatt cerebral perfusion och asfyxi har varit den att man ville minska hjärnmetabolismen och behovet av blodtillförsel. I praktiken har generell hypotermi tillämpats, en drastisk åtgärd med stor biverkningsrisk, som ofta krävt intubation och respiratorbehandling. Resultatet av generell hypotermibehandling har hittills varit diskutabel (13).

Lokal kylning av händerna i iskallt vatten ger efter en initial fas på 6-10 minuter intensiv vasokonstriktion och nästan upphört flöde. Därefter övergår detta i regel i en "köld-vasodilatation", som till en viss del kompenserar det nedsatta blodflödet (14). Ofta åtföljes intensiv vasokonstriktion med cyanos av hudrodnad och detta förlopp kan förlöpa cykliskt och har kallats "hunting reaction" (15). Fiskande eskimåer har lärt sig att få igång en tillfredsställande cirkulation i händerna efter ett dopp i isvattnet.

Kyla har också använts i syfte att minska nervkonduktion från smärtfibrer för att exempelvis lindra smärtan efter lokala skador exempelvis vid brännskador.

## Kylning med halskrage?

En lokal kylning på halsen, som når underliggande strukturer kan ge opphov till en köldutlöst dilatation av A. carotis och sänka temperaturen av blodet till hjärnan. Moderat och riktad hypotermi med en halskrage bör kunna leda till bättre resultat att skydda hjärnan hos patienter med cerebrala insulter och nyfödda barn med risk för asfyktisk hjärnskada (se figur 3) Denna behandling är värd att pröva eftersom den är enklare än generell hypotermi och bör ha mindre biverkningar. En sådan terapeutisk åtgärd kan bli utgångspunkt för kliniska prövningar för att därefter tillfredsställa strikta krav på "evidence based medicine".



**Figur 2.** Möjlig anordning för lokal kylning på halsen för att åstadkomma en dilatation av A. carotis.

## Summary

The Effect of Hypothermia and its Potential in the Treatment of Brain Injuries

Olav Thulesius

Experimental hypothermia was performed on various smooth muscle preparations such as superficial skin vessels, deep extremity arteries, the aorta, pulmonary and carotid arteries. Skin vessels contracted upon exposure to cold, whereas deep arteries including the carotid artery reacted with a dilatation. Airways, the gut and urinary bladder contracted with cooling.

Since systemic hypothermia is a complicated and potentially dangerous procedure it was argued that the local application of cold to the neck might be a preferential procedure in the treatment of brain injuries.

Keywords: arteries, airways, brain, cooling, hypothermia.



## Referenser

1. Wieloch T. & Boris-Möller F. Hög tid att pröva hypotermi i behandlingen av slaganfall. *Läkartidningen*. 2001; 98 ( 18): 2172- 2175.
2. Mustafa S.M.D., Pilcher C. W. T. & Williams K.I. Cooling-induced contraction in ovine airways smooth muscle. *Pharmacol Res*. 1999; 49:1096-1101.
3. Thulesius O. & Yousif MH. Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> -ATPase inhibition, a new mechanism for cold-induced vasoconstriction in cutaneous veins. *Acta Physiol Scand* 1991; 141 :127-128.
4. Mustafa S.M.D. & Thulesius O. Cooling-induced Carotid Artery Dilatation, an Experimental Study in Isolated vessels. *Stroke*. 2001; 33:256-60.
5. Thulesius O. & Mustafa S. Nedkylning vidgar halspulsådern. *Läkartidningen*, 2001. 98(32): 3452.
6. Thulesius O. Boström J. Mustafa S. & Gustafsson P. *Cold Challenge Responses of Large and Small Airways*. Abstract Experimental Biology, FASEB 1996, Washington DC.
7. Mustafa S. & Thulesius O. Cooling-induced bladder contraction: studies on isolated detrusor muscle preparations in the rat. *Urology* 1999; 53: 653-657.
8. Lassvik C. & Areskog N. H. Angina in cold environment: reaction to exercise. *Brit Heart J*. 1979; 42396-401.
9. Thulesius O. Pathophysiological aspects of Raynaud's syndrome. In: *Raynaud Phenomenon*, H. Heidrich ed., T.M. Verlag, Bad Oeynhausen, 1979, p. 45-51.
10. Larsson K. Olsen P. & Larsson L. et al. High prevalence of asthma in cross country skiers. *BMJ* 1993, 207: 1326-1329.
11. Lundbäck B. Sternberg N. Nyström L. et al. Epidemiology of respiratory symptoms, lung function and important determinants. Report from the obstructive lung disease in northern Sweden Project. *J Tub Lung Dis*. 1994, 75: 116-1126.
12. Johansson B.W. The hibernator heart - nature's model of resistance to ventricular fibrillation. *Cardiovasc Res*. 1996. 31:826-832.
13. Werkö L. Ingen positiv effekt av terapeutisk nedkylning vid hjärntrauma. *Läkartidningen* 2001; 98:2064.
14. Folkow B. Fox R. H. Krog J. et al. Studies on the reactions of the cutaneous vessels to cold exposure. *Acta Physiol Scand*. 1963. 58:342-354.
15. Lewis T. *The blood vessels of the human skin and their responses*. London: Shaw & Sons, 1927. pp. 140-146.

# Sjukdomar vid arktiska expeditioner

*Rolf Kjellström*

Docent

Nordiska museet, Stockholm

Det här föredraget ligger ju litet utanför symposiets tema – ”Läkemedel och kyla” – även om ingrediensen ”kyla” låter antyda, att mitt ämne ändå kan passa i sammanhanget. Det är bara det, att de sjukdomar eller sjukdomstillstånd jag skall prata om inte har något direkt samband med kylan. Den tid jag kommer att beröra ligger cirka 100 år tillbaka i tiden, dvs decennierna på båda sidor av år 1900. De människor det här gäller omfattar två kategorier: forskningsresande och fångstmän (1).

## **Kunskapen om skörbjugg ett kommunikationsproblem**

Som en röd tråd går genom berättelserna om skörbjuggens härjningar alltifrån medeltiden att mängder med folk omkommer i skörbjugg samtidigt som olika besättningar och expeditioner var och en gör sina experiment och iakttagelser utan att denna kunskap förs vidare. Varje ny generation tvingas att göra sina egna dystra erfarenheter, vilka gång efter gång måste återupptäckas. Skörbjuggen är alltså en sjukdom, som fått härska på grund av brist på kommunikationer.

Det var först under 1800-talet som man började få bukt med skörbjuggen men först under detta århundrade blev sjukdomen ovanlig. Naturligtvis kan den vid olämplig diet fortfarande dyka upp. Själv har jag en fjällkamrat som fick sjukdomen, efter det att hans föräldrar åkt på landet och han själv skulle svara för matlagningen som den sommaren bestod mest av grillat kött.

## **Skörbjugg i polartrakterna**

I polarområdena hade på samma sätt kunskapen svårt att nå fram. Den kunskap som fanns förmedlades från mun till mun men andras erfarenheter var inte lika värdefulla som ens egna och man hade förutfattade meningar om vad som var bra och lämplig kost. Vändpunkten i inställningen till vad man borde äta - t ex örter som skörbjuggsört, rått kött, och blod - kom när vi fick upptäcktsresande och forskare som inte såg ned på inuiter och andra lokalbefolkningar. Knud Rasmussen, Viljalmur Stefansson och Roald Amundsen var sådana resenärer som insåg att eskimåerna hade en i många avseenden överlägsen kultur, varför de lade sig till med eskimåernas sätt att leva. De förstod nämligen att bakom eskimåernas livsvanor fanns en orsak och hade t ex eskimåerna lagat sin mat och kokt sitt kött i den omfattning som vi gör, då hade det inte funnits några eskimåer idag, för då hade askorbinsyra till stor del förstörts i köttet.

De arktiska folken hade ju heller inte tillgång till några citrusfrukter och dylikt men genom att tömma maginnehållet i renar och ripor kunde polarfolken tillgodogöra sig de av djuren smälta vegetabilierna, vilket utgjorde ett mycket viktigt inslag i dieten. Hjortron kände man också till. En mycket viktig ört var skörbjuggsörten har tidigt spelat en stor roll - vi vet bland annat att en expedition klarade en övervintring 1633 tack vare den - och dess betydelse framgår även i att ortnamn, som anknyter till dess förekomst, fortfarande lever kvar på Svalbard.

Ser man på ett arkeologiskt material har vi erfarenheter från några utgrävningar på Svalbard. I ett ryskt samhälle där på 1700-talet finner man bara en man av tjugo anfäktad av skörbjugg. 1980 undersöktes 50 holländska gravar från mitten på 1600-talet till slutet på 1700-talet. Här fann man att 78 procent led av eller hade dött som en följd av skörbjugg.

Förutsättningen för en lyckad övervintring på Svalbard hängde mycket ihop med förmågan att samla skörbjuggsört i tid samt att komma åt färskt kött och blod. Men att det många gånger gick dåligt för övervintrarna torde sammanhånga med, att flera av dem var ofrivilliga: isen och andra faktorer har lagt hinder i vägen för folk att komma ifrån Arktis. Eftersom dessa människor räknat med att fara därifrån, har de heller ej vinnlagt sig om att samla skörbjuggsört, och när sedan det kanske i oktober stod klart för dem att det blivit omöjligt att fara därifrån, ja då har det varit för sent att börja samla örter och på annat sätt förbereda en övervintring.

Ryssarna var vana att bedriva fångst på vintern och inställda på övervintring, vilket måste ha inneburit att en övervintring för dem inte var lika stresskapande som en ofrivillig övervintring. Kanske detta kan ha bidragit till, att de klarade sig bättre, då de var bättre mentalt förberedda. Man kan jämföra med Nordenskiölds expedition 1872-1873 på Svalbard, då det var tänkt att ett av hans fartyg skulle övervintra medan de två andra skulle återvända. Det blev emellertid så att alla tre tvingades stanna. Bland besättningen på det fartyg, där de från början visste att de skulle övervintra, där var antalet skörbjuggsfall en fjärdedel mot de övriga. Kanske alltså det mentala spelade in men troligen också det förhållandet in, att männen på det förstnämnda fartyget tvingades vara aktiva genom att de hade bestämda och upp gjorda arbetsuppgifter som skulle fullföljas.

Statistiken från Svalbard avseende norska övervintrare avslöjar smörbjuggens framfart: under tiden 1795-1892 dog 26 procent (48 av 185) och om man särskiljer de ofrivilliga övervintrarna, så dog inte mindre än 41 procent av dem. Under tiden 1892-1905 övervintrade 116 personer, av vilka 19 angreps av sjukdomen (16 procent) utöver 10 som dog (9 procent). Sammanlagt berördes alltså ännu vid sekelskiftet på Svalbard 25 procent av sjukdomen.

Som exempel på hur skörbjuggen kunde slå skulle jag i korthet vilja berätta om några fångstmän på Svalbard:

### *Männen på Gråhukén*

En vinter för drygt 125 år sedan var kärv på norra Svalbard. På hösten 1872 hade då svensken Nordenskiölds tre expeditionsfartyg frusit fast vid Mosselbukta på

norra Svalbard och 6 norska fångstfartyg hade likaså frusit fast vid två uddar i närheten. Hur skulle alla dessa människor med sina begränsade resurser klara vintern?

Nordenskiöld erbjöd norrmännen att de skulle få disponera det s.k. svenskhuset längre söderut på Svalbard. Det var ett nybyggt och välutrustat hus, som dessutom var rikligt försett med proviant. Det verkade lovande, så dit rodde 17 av de yngsta och starkaste männen och efter 8 dagars intensivt arbete nådde de fram till huset.

I början på november kom två av fartygen loss ur isen och med dem for 38 män iväg mot Norge. Kvar på Gråhukens var två män, som stannade för att bevaka fartygen och fångsten: den gamle skepparen Johan Mattilas och den 16-åriga kocken Gabriel Andersen. Mattilas hade varit mycket förmögen, framgångsrik och omtalad men hade förlorat sitt fartyg och fångst. Om detsamma skulle ske ytterligare en gång, skulle Mattilas bli utfattig och aldrig mer bli anförtrodd någon skuta. Men den för Mattias så viktiga frågan om fattigdom eller rikedom skulle snart bli av mindre betydelse - ja, sakna betydelse över huvud taget.

Genom de båda människors dagboksanteckningar kan vi följa deras enkla funderingar. Deras dagbok börjar den 4 november (1872), då deras kamrater seglade iväg. Efter ett par veckor börjar det vanskligt att bo ombord, så de söker sig till land, där de bygger sig en enkel koja. De ställer två livbåtar på kant med kölarna ut, täcker med segel och skinn som tyngs ned av åror och stenar. Den isiga och frusna marken utgjorde hyddans golv. Som liggunderlag och sängkläder hade man ren- och björnhudar. I det inre av kojans stod en liten kamin och vid sidorna av ingången hade man ställt sina sjömanskistor. Den 17 november avslutas dagboken så: ”I afton vilar vi i vår lilla boning. Vi har ingen annan att ty oss till än Gud. Havet är detsamma”.

Man fortsätter att föra iland ved, segel, kött och isstycken (till dricksvatten). Dagboksanteckningarna beskriver huvudsakligen fartygens kondition, väder och vind samt isen. Man väntar på att isen skall lägga sig, för då skulle det bli lättare att komma ut till fartygen och lanspumpa dem. Det är nu helmörkt ute.

I januari insjuknar Mattilas i skörbjugg. Frånvaron av is gör att männen inte kan taga sig till Nordenskiölds läger två dagsmarscher österut. Nu är det Gabriel som har huvudansvaret för att se till skeppen, ordna ved, laga mat och försöka se till att tillvaron blir något så när dräglig. När Gabriel har samlat in ved och kan göra upp eld i den lilla kaminen är det dagens höjdpunkt i männens tillvaro. Men den 15 januari avslöjas i dagboken, att även Gabriel börjar känna av sjukdomen. Något botemedel har man inte att ta till, men man tror sig veta, att det är bra att hålla sig i rörelse. Därför drar Gabriel en släde lastad med sten varv efter varv på den lilla strandremsan.

Den 4 februari är läget följande: ”Idag har vi nordostlig vind och på eftermiddagen snö men ingen kyla. Ingen is finns i hamnen. Idag klockan 11 kom en stor björn gående tätt utanför dörren. Jag kröp ut på knä med geväret och måste fyra av i dörröppningen, så jag kunde komma ut. Men när jag kom ut fick jag se honom nere på isen - han skulle tydligen lägga sig ned - och jag sköt en gång till, men det var på långt håll”.

I de följande dagarnas anteckningar läser vi, att båda är sjuka: ”Döden synes oss mycket närmare än födseln. Att Gud må vara med oss vill jag bedja om”.

Sjön rullar in våldsamt mot dem, att vågorna nästan når fram till männens bostad. Om de skulle göra det betyder det antagligen slutet för männen, eftersom de knappast förmår att utträta något i den kondition de nu befinner sig. Dagboken för denna dag avslutas med en bön: ”Gud vare vår arma själ nådig”.

Den 10 februari säger dagboken: ”Idag vet jag ingenting om väder och vind. Vi är så dåliga att vi inte kan taga oss ut, men jag tror att skruvisen har kommit, för vi hör ingen sjögång. Vi ser inget annat än döden framför oss. Vid ett tillfälle idag lyckades vi få litet fyr i kabyssen, men nu kan jag knappt hugga någon ved mer. I så fall får vi både frysa och svälta, om inte Gud hjälper oss. Skepparn har nu legat en månad. Gud vare med oss. Jag tror att han hjälper oss”.

Den 18 februari sker den sista anteckningen i dagboken: ”Jag har inte varit ute idag. Vi har ätit litet en gång under sista dygnet. Nu ikväll var jag inte i stånd att få sönder litet ved, som jag annars hade tänkt elda med i morgon. Det blir sämre för varje dag och vi ser ingen hjälp, om inte Gud snart måtte förbarma sig över oss. Må Gud vara våra arma själar nådig - det vill jag be om”.

Troligen dog de båda männen inte långt efter det att dagboksanteckningarna upphörde. Hur gick det då för kamraterna? Fartygen hade en fruktansvärd och livsfarlig seglats. Hungern och törsten var så intensiv, att männen ibland stoppade gevärskulor i mun för att slippa tänka på sin törst och hunger. Men båda fartygen kom fram. Det ena fartyget havererade ute till havs men lyckades som vrak ta sig till Hammerfest. Det andra fartyget kom starkt ramponerat och nedisat till Tromsø - på julafton 1873. Det berättas, att flera män dog efteråt som en följd av de umbäranden de fått gå igenom.

Svenskhuset, välutrustat och rymligt, kom paradoxalt att bli de 17 norrmännens öde. Även om de hade allt, hade de behövt skaffa sig färskt kött, hålla sig i rörelse, sköta hygien och inte bunkra ihop sig i ett rum. De förstod inte heller att rätt utnyttja de befintliga förråden utan åt fel saker. De hade behövt en man med erfarenhet av skörbjugg. När våren var slut hade alla utom en dött av skörbjugg. Den sist överlevande dog betydligt senare än kamraterna - troligen orkade han helt enkelt inte längre, omgiven som han var av döda kamrater i olika förruttnelsestadier. Att föra ut liken ut huset hade han inte förmått. Hans sista tid måste ha varit ett inferno.

### *Epilog*

På sommaren sedan påträffades liken av Johan Mattilas och Gabriel Andersen. Vi vet att de begravdes den 2 juli av bland andra Nordenskiölds manskap. Kistorna var höljda i den norska flaggan. I den stilla, solbelysta, sköna natten nedsänktes de båda männens stoff i den isiga jorden. Det var en sådan kväll, då allt står stilla, livet är oändligt och det himmelska känns nära.

Det har varit min högsta dröm när det gäller Arktis att en gång få stå vid denna grav, även om jag förstått att det aldrig kunde bli så. Särskilt inte med tanke på att graven aldrig har kunnat återfinnas och dess läge, som det nyligen stod i en större

vetenskapligt arbete, utgör ett av de olösta mysterierna på Svalbard. Det beror på att man naturligtvis letat på fel ställe - det går ju inte att gräva överallt. Genom olika kontakter med fångstmän och andra försökte jag skapa mig en uppfattning om var graven skulle kunna ligga. I samband med en expedition 1997, försökte vi ta oss till Gråhukén och leta. Och där - halv ett en natt i augusti - hittade jag graven. Där på platsen kunde jag koncentrera mina tankar om människens öde och erinra om två människors fruktlösa kamp mot ett oblitt öde och en övermäktig natur. Det har berättats om Johan Mattilas, att han hade en sedan länge närd önskan om att få tillbringa en vinter i det land, han hade uppehållit sig 42 somrar. Det blev inte bara *en* vinter utan alla de kommande.

### *Mawsons expedition 1912-1913*

En annan sjukdom kom fram i samband med en expedition ledd av Douglas Mawson, vars grupp förutom av honom själv bestod av Mertz och Ninnis. Männén tog sig upp på den stora isbarriären. Isen var skrovlig och besvärlig och det var gott om sprickor i den och det ena hundspannet med Ninnis ramlade ned i en spricka. Där stod nu Mertz och Mawson och sörjde sin kamrat. Det mesta av deras egen proviant liksom all hundmat hade följt med i djupet. Hundarna började mattas på grund av brist på mat. Fler av dem fick dödas och återstående hundar fick del i köttet, men Mawson och Mertz skar också delar av det i små bitar och kokade det i vatten till en soppa åt sig själva. Köttet var nämligen så segt att det var svårt att äta på annat sätt.

Det blev julafton och middagen då bestod av stuvat hundkött. De båda männén önskade varandra God Jul innan de kröp ned i sina sovsäckar. Men de hade svårt att somna för de var så hungriga och de drömde om festmåltider de hade varit med om. De hade nu 25 mil kvar till lägret. Den 28 december fick de döda den sista hunden, vilket kändes svårt, för den hade arbetat troget in i det sista, trots att den var utmärglad. De kokade djuret och gnagde av det lilla kött som fanns på benen samt öste ut hjärnan med en träsked och delade den.

På nyårsafton började Mertz må illa. Själv trodde han, att det var hundköttet som han inte mådde bra av. Huden började falla av båda männén och håret lossnade i tussar. Mertz klagade över akuta magsmärtor. Mertz blev sämre för varje dag och dagsmarscherna sjönk till några få kilometer. Ibland kom de över huvud taget inte alls iväg, då Mertz inte orkade gå. 16 mil återstod. Chanserna att rädda sig hade starkt reducerats. Mawson försökte att uppmuntra sin kamrat. Den 7 januari hade de beslutat, att då skulle de inte ligga still under några som helst förhållanden. Men när de skulle starta den dagen var Mertz så matt, att han inte ens kunde resa sig. Han började nu yra och började tala osammanhängande ända till midnatt. Då tycktes han falla i djup sömn, och Mawson kunde också vila och sova. Efter ett par timmar tyckte Mawson att det var underligt, att han inte hade förmärkt någon rörelse hos Mertz. Mawson sträckte ut sin hand mot sin kamrat och fann, att han var död. Senare lossnade skinnet på Mawsons fötter och huden höll på att lossna på hela kroppen och i det tillståndet fick han kämpa vidare ensam.

### *Mikkelsens expedition*

Samtidigt som Mawson kämpade för sitt liv i Antarktis ledde Ejnar Mikkelsen en expedition till nordöstra Grönland (1909-1912). Hans färdkamrat hette Iverssen. De hade också slut på mat och kom i den situationen att Iverssen tvingades skuta sin hund Björn. Frågan var nu: kunde man äta hundlever? Männen trodde, att en del av de tidigare hundarna hade dött därför att de hade ätit sina kamraters lever, men det som var skadligt för hundar behövde väl inte vara farligt för människor, resonerade de. Man hade för sig, att man skulle ha en silversked i grytan, om man skulle koka något och undersöka om det var giftigt. Mikkelsen fick fatt på en liten silverram, som han alltid bar på sig, plockade ut fotot, gned ramen blank och band en sytråd i den och sänkte ned den i grytan. Männen hade emellertid glömt, vilken färg ramen skulle anta för att levern skulle vara farlig, men man kom fram till - efter att ha konstaterat att den blev brun - om den inte blev grön var det nog inte så farligt. I och med denna övermänskliga försiktighet tog man sig an levern samtidigt som man konstaterade, att ett kilo kött är mycket, särskilt om man håller på att dö av svält. - Man somnade efter maten och sov i 24 timmar och vaknade med en fruktansvärd huvudvärk.

När det så blev sista hundens tur att gå döden till mötes, bestämde man i god tid före, att levern skulle man inte äta. Mikkelsen bad Iverssen att slänga den i sjön, så att man inte skulle frestas att äta den, men han nådes inte, så han bad Mikkelsen att han kunde väl göra det själv då. Denne var också på väg men hejdade sig. Männen började nu överbevisa varandra om att så farligt kunde det väl ändå inte vara att äta levern - de hade ju förresten inte dött av förra levern de åt. Denna koktes alltså - utan silverram - men reaktionen i kroppen blev densamma som förra gången: lång sömn samt huvudvärk. Dessutom tillstötte en annan sak några dagar efteråt: huden började falna från kroppen och överallt där kläderna låg an mot huden fick man stora och blodiga sår. Värst var det dock med fötterna, där det skar som knivar i den nybildade överkänsliga huden.

### *Männerna på Tusenöarna*

Samma öde drabbade några fångstmän på Tusenöarna på Svalbard. En dag stekte männen björnlevern, och eftersom den smakade gott åt männen den med god aptit. Men när man vaknade nästa morgon, hade alla svår huvudvärk och ett par dagar senare förlorade man nästan all hud från hjässan till fotsulorna.

### **A-vitaminförgiftning**

Drygt 50 år efter Mawsons och Mikkelsens expeditioner började man nysta upp vad som hade hänt med Mertz och de andra polarresenärerna. Den norske forskaren Kaare Rodahl började intressera sig varför inuiterna inte åt isbjörnslever. En analys av isbjörnslever visade inga ovanliga ämnen men däremot mycket höga halter av A-vitamin. Rodahl kunde också fastslå att flera av de djurlever som inuiterna undvek hade liknande koncentration av A-vitamin. Hans experiment visade också att A-vitamin i stora doser var giftigt.

I slutet av 1960-talet kunde man så identifiera två former av A-vitaminförgiftning. Symtomen på den akuta varianten var magsmärtor, kräkningar, diarré, hudavfall och en oemotståndlig sömnhet. Den kroniska varianten – som orsakas av mindre men jämna överdoser – uppvisar mildare former av samma symptom.

Först 1969 väcktes frågan om Mertz och även Mawson kunde ha fallit offer för A-vitaminförgiftning. Några forskare kom fram till att symtomen som Mertz uppvisat stämde överens med den akuta formen av sjukdomen och de som Mawson uppvisade med den kroniska formen.

Varför Mawson klarade sig bättre än Mertz tror man sammanhängde med att Mertz egentligen var vegetarian och hade svårare att tåla kött över huvud taget men dessutom hade han ätit mycket mer lever än vad Mawson gjorde (3).

### **Några orsaker till Andrée-expeditionens undergång**

Jag tänkte att vi till sist också skulle prata litet om Andréexpeditionen. Varför den har väckt ett sådant intresse torde just höra ihop med att det aldrig riktigt har klarlagts, varför expeditionens medlemmar dog. Spekulationer har inte saknats och låt oss undersöka olika teorier, som samtidigt kan få tjäna ett sammandrag av de möjliga sjukdomar som arktiska expeditioner kunde råka ut för. Expeditionen startade 1897 med Andrée, Nils Strindberg och Fraenkel.

#### *Genomförande*

Ballongfärden blev ett fiasko - målsättningen hade varit att tillryggalägga 3 700 km med ballongen och den tillryggalagda sträckan blev istället 430 km. Ballongen höll sig uppe - inte i 30 dygn och inte heller i 17 - men i 2! Ballongens fria färd varade i 10 timmar och 29 minuter och höll sig uppe med markkontakt i ytterligare ca 41 timmar - alltså sammanlagt ca 2 dygn och 3 och en halv timme. De fick ta sig vidare med sina slädar.

Efter drygt två månaders kamp med drivisen, nådde de Vitön utan att egentligen ha vunnit någon distans alls. På Vitön orkar männen bara göra det allra nödvändigaste för att ställa i ordning lägret. Sina bästa krafter hade de med bristande hälsa förbrukat på vandringen.

#### *Sjukdomstillstånd*

Genom att genomgå de av männen förda anteckningarna kan vi försöka skapa oss en uppfattning om de sjukdomstillstånd männen utsattes för. Men man kan inte förvänta sig någon helhetsbild, därför att man har inte noterat alla krämpor. Dessutom är anteckningar efter den 9 september förda mycket sporadiskt. Det betyder, att den viktigaste tiden för bedömandet av sjukdomar - och i Strindbergs fall död - i bästa fall är summariskt beskriven eller för det mesta inte beskriven alls. Den sista fasen får vi gissa oss till.

Om vi granskar dagböckerna med utgångspunkt från anförda defekter, kan vi konstatera följande: Snöblindhet nämns bara en gång, nämligen i början på turen, och den drabbar Fraenkel. Det är i och för sig inte ett dugg uppseendeväckande.



Jag hade själv väntat mig mer problem av denna art. Att näsan rinner nämns också det bara en gång, den 8 augusti, och alla tre männen har samma besvär.

Problemen med magen börjar den 10 augusti eller strax före, för Andrée skriver att det är för andra gången som Fraenkel har sådana problem. Senare i samma månad, den 24 och 26-28 har Fraenkel åter samma problem. Andrée har för sin del diarré flera dagar med början först den 15 augusti och sedan fyra dagar under tiden 26 augusti till och med 3 september. Strindberg har liksom Andrée diarré den 15 augusti men sedan inte mer. Men beträffande data kan diarréerna mycket väl ha fortsatt längre, men att döma av dagboksanteckningarna verkar tydligen besvären vara över den 7 september för dem alla i det avseendet.

Den andra typen av besvärliga sjukdomstillstånd omfattar problem med fötterna. Dessa problem börjar på samma dag, den 22 augusti, för både Strindberg och Fraenkel. För Strindberg fortsätter besvären de närmaste dagarna men upphör tydligen i slutet av augusti för att återkomma vid en angiven dag i mitten på september. Fraenkels problem med fötterna är mest påtagliga i början av september och - som med Strindberg - är den sista anteckningen om detta den 15 september. Andrée klarar sig tydligen helt från dessa problem.

### *Möjliga dödsorsaker*

Det har under åren framkommit olika teorier om hur Andréemännen har dött och vi skall genomgå de i det följande.

### *Skörbjugg*

Det som ligger närmast att börja med, eftersom det gäller arktiska trakter, är skörbjugg, eftersom den sjukdomen har skördat miljontals människoliv och i de arktiska områdena slagit ut fler människor än alla andra faror tillsammans. Det är därför analogt, att journalisten Stubbendorff vid sin besiktning av Fraenkels lik vill försöka konstatera, huruvida den döde uppvisar några synliga tecken på denna sjukdom. Av symtomen på skörbjugg är det två saker som stämmer in på Andréemännen: att Fraenkel och Strindberg har ont i någon fot samt att alla tre männen har diarré. Detta kan emellertid ha andra förklaringar. Man kan inte heller notera några av de för sjukdomen andra symtomen. Männen hade t. ex. inte ont i gommarna, för då skulle de aldrig ha kunnat tugga det dåligt kokta köttet. Visserligen var männen enormt trötta efter sina långa dagsverken men håglösa var de verkligen inte under vandringen. Dessutom talar männens diet mot uppkomsten av skörbjugg, eftersom de hela tiden hade mer eller mindre tillgång till färskt kött, främst isbjörnskött men också fågelkött. Detta kött koktes inte särskilt mycket - en omständighet av godo för bibehållandet av c-vitaminet. Det talas också om att man med stor förtjusning lagade blodmat och blod är mycket effektivt mot just skörbjugg. Det finns inga förutsättningar för någon brist på c-vitamin hos Andréemännen. Ej heller Stubbendorff kunde upptäcka något som tydde på att skörbjugg orsakat männens död.

### *Kolmonoxidförgiftning*

Kolmonoxidförgiftning (i dagligt tal koloxidförgiftning) har nämnts som en möjlig dödsorsak men kan knappast förklara alla tre männens död, eftersom Strindbergs begravts av antingen Fraenkel eller Andrée eller av båda. Man kan också fråga sig, varför två tekniker och ingenjörer som Andrée och Fraenkel efter månaders användande av primusköket i tältet skulle låta sig förgiftas på detta sätt. Det är inte heller naturligt att tillaga maten i ett helt tätt tält. Inga uppgifter i dagböckerna antyder heller tidiga symptom på kolmonoxidförgiftning som yrsel, huvudvärk, illamående och senare medvetslöshet. Mot kolmonoxidförgiftning talar också det förhållandet, att männens fotogenkök påträffades 1930 med tillskrivad ventil och fungerade klanderfritt. Det fanns 3/4 liter fotogen kvar i köket, men om köket hade brunnit eller stått under tryck skulle det inte funnits fotogen kvar i behållaren. Därför kan alltså inte männen ha dött av kolosförgiftning. Däremot är det möjligt, att eftersom kylan ökade produktionen av kolmonoxid, hanterandet av primusköket ändå kan ha bidragit till en reduktion av blodets syrebärande kapacitet.

### *Vitaminförgiftning*

Man har också väckt tanken, att männen kunde ha dött av vitaminförgiftning, framför allt då av A-vitamin, som en följd av leverkonsumtion. Förslaget framfördes som ett faktum för några år sedan i TV:s vetenskapliga magasin "Nova".

Ingenting av symptom på A-vitaminförgiftning synes ha drabbat Andrée-männen. Det framgår också tydligt av dagboksanteckningarna, att de ej heller åt björnlever. Däremot åt man vid något enstaka tillfälle lever av säl, men det var inte så mycket. Vi kan helt klart avskrivna vitaminförgiftning som dödsorsak.

### *Trikinos*

Den mest accepterade lösningen presenterades av läkaren E A Tryde. Denne menar, att männen dött av trikinos, som de fått genom att äta isbjörnskött. Diarréerna är ett tydligt symptom på sjukdomen, menar Tryde. Han konstaterar också att tröttheten var betydligt större än den som även de våldsammaste ansträngningar skulle ha framkallat hos så starka och friska män. Däremot, menar Tryde, kan man uppfatta tröttheten som den vid trikinos typiska mattheten och olustkänslan. Författaren P O Sundman ansluter sig till Trydes tolkning.

Bakgrunden till trikinos-teorin är att Tryde uppgivit, att man funnit trikinos i rester av isbjörnskött på fyndplatsen på Vitön. Men för att man återfunnit trikiner i björnrester på Vitön behöver det ju inte innebära, att männen behöver ha fått det i sig. Man kan också fråga sig, varför Andrée och de andra skulle få trikinos, när man så sällan hör det från fångstmän uppe i norr. Varför fick i så fall t. ex. inte Nansen och Johansen det, som vistades i precis samma område som Andrée och som ändå levde i 15 månader till stor del just på isbjörnskött och späck? Dessutom hade de under hela sin expedition 1893-96 konsumerat isbjörnskött utan att någon över huvud taget blev sjuk på minsta sätt. En skillnad kan ju givetvis ligga i graden av tillagning. Andrée-expeditionens matlagning förefaller inte, det måste

man ju tillstå, ha varit tidsmässigt omfattande. Å andra sidan förekommer inte de farliga trikinos-larverna jämt fördelade i björnkroppen utan finns koncentrerade på vissa ställen, t ex i diafragman. Det är ju också helt klart, att det var påfallande begränsade delar av björnkroppen som Andréemännen åt. Det kan också tilläggas, att just isbjörnarna i det aktuella området är mindre anfäktade av trikinos än på många andra håll i Arktis, men visst har de också trikinos. Det verkar dessutom osannolikt, att männen med trikinos i kroppen skulle ha orkat så länge, som de ändå gjorde. Visserligen finns det, som det framgår av männens dagboksanteckningar, åtminstone ett symptom, som kan antyda sjukdomen, nämligen diarré. Sjukdomen brukar nämligen börja med några dagars diarré, samt någon dag senare, när masklarverna nått den tvärstrimmiga muskulaturen, fortsätta med svår muskelsmärk, vilken kan kvarstå i månader. Men det symptomet saknas - liksom hög feber och andningssvårigheter.

Diarrén har man förmodligen fått på andra sätt, nämligen genom infektioner man kan ha fått i samband med slakt av isbjörnarna och matberedning av deras kött, som delvis åts rått och i allmänhet alldeles för litet kokt eller stekt. Ovanan vid den ibland omfattande kött dieten liksom de kraftiga ansträngningarna kan också ha bidraget till diarréerna. Beträffande problem med ögonen får man lätt sådana i ett is- och snölandskap och var i själva verket förvånansvärt sällan förekommande.

Trydes syn på dessa - som han säger - ”starka och friska” mäns påtagliga trötthet är märklig. För det första är det tveksamt, om männen var starka. Fraenkel var nog det men det är tveksamt om Strindberg och Andrée var det. För det andra karakteristiken av dessa män som ”friska” kan väl inte anses så väl underbyggd, eftersom de alla mer eller mindre och periodvis visade sjukdomssymptom. För det tredje har Tryde ingen som helst förståelse för, vilket arbete det innebar, särskilt med tanke på den infernaliska terräng detta skedde i, att dra slädar som vägde 140 - 200 kilo. Jag har provat och det kändes som om man ville hålla handen för munnen för att hindra hjärta och inälvor att komma upp genom munnen. Skönlitterärt har Björn-Erik Höijer i sin bok ”Mannen på myren” visat, hur det känns att dra ett tungt lass vid dåligt före.

Det går inte att utesluta, att männen var anfäktade av trikinos, men jag tror inte det var fallet.

### *Blyförgiftning*

Man har med Andréemännen - liksom i Franklins expedition - väckt förslag om att männen skulle ha dött av blyförgiftning. I Franklins-expeditionens fall hade TV ett program om hur man grävde upp en avliden deltagare och i honom fann ovanligt höga blyhalter. Det vi inte fick veta, var hur stora blymängder en människa tål. Vi fick heller inte veta, vilka blyhalter människor hade på den tiden. Jag kan nämligen mycket väl tänka mig att de var högre än nu. Emellertid verkar det inte som i blyförpackningar förpackad mat svarade för någon större del i Andrées expedition. Dessutom känner vi inte till några symptom på detta hos

männen, t ex blåsvart tandkött, svåra buksmärtor och huvudvärk. Kramper förekom dock. Teorien om blyförgiftning anser jag långsökt.

### *Själv mord*

Eftersom männen hade tillgång till opium har den tanken väckts, att en överdos av opium hjälpte dem över gränsen efter alla de strapatser de varit med om. Det är naturligtvis svårt eller snarare omöjligt att uttala sig om ett sådant alternativ. Personligen tror jag emellertid inte på den teorien utan istället på att dödsorsaken är att söka i mer närliggande förklaringar.

### *Vätskebrist och uttröttning*

Vi kan sammanfatta männens situation: Ballongfärden hade blivit ett fiasko och vandringen på isen hade bara fört dem några kilometer närmare sin önskade hemdestination. Deras utrustning var delvis undermålig. Genom de krävande aktiviteterna förlorade männen för varje dag som gick alltmer vätska, dels genom ökad urinproduktion, dels genom ökad utdunstning från kroppen och andningsvägarna. Genom de diarréer, som alla tre männen led av, förlorades än mer vätska. Denna vätskeförlust pågick kontinuerligt utan att männen i motsvarande grad kompenserade den, eftersom kylan kraftigt reducerar törstkänslan. Eftersom det dessutom för männen var förenat med besvär att ordna fram dricksvatten och värma det, och också hade begränsade möjligheter att göra det, fortsatte man sitt tunga arbete framför kälkarna utan att stanna och tillgodose kroppens vätskebehov. Denna vätskebrist innebar att blodvolymen markant minskade, vilket i sin tur reducerade prestationsförmågan. Det blev allt svårare att hålla värmen i kroppen - dessutom var männen dåligt utrustade - och risken att få köldskador ökade. Troligen hade männens uttalade problem med fötterna just sin orsak i lokala kylskador. Allt detta tillsammans, och inte minst detta att sanningen om expeditionens misslyckande inte längre gick att förtränga, medförde en allt större apati, vilket gjorde att man gav upp. Man orkade inte taga itu med någonting. Kälkarna hade fått stå lastade de sista dagarna ute på isen, och när de väl hade lyckats släpa dem till den nya lägerplatsen, så lät de dem stå där, när de släppte taget. Kanske stupade Strindberg där. Endast en av kälkarna hade tömts - kanske för att föra Strindberg till graven. Inte ens för de dyrbara instrumenten, som de annars vårdade så ömt hade de längre intresse av. De lämnades på kälkarna och i båten. Bara ett av gevären hade tagits in men ingen ammunition.

När dog så männen? Det finns en anteckning från den 17 oktober av Strindberg med följande lydelse: "17 S hem kl. 7.5 fm". Tanken att Strindberg, som dog först, skulle ha levat ända till 17 oktober verkar orimlig. Noteringen är gjord med reservoarpenna trots att Strindberg gjorde övriga anteckningar med blyerts. Troligen har anteckningen gjorts långt tidigare av någon anledning vi inte vet. Den här tiden har det antagligen inte gått att skriva med reservoarpenna, för bläcket måste ha frusit. Det är också tveksamt om han skulle ha kallat denna öde plats för "hem". Det är ju under rådande omständigheter - enorm trötthet och fara

för isbjörnar - heller inte troligt, att man varit ute och gått i nattmörkret för att komma hem på morgonen.

Nej, troligen torde några få dagar efter Strindbergs begravning även Andrée och Fraenkel vara döda. När döden kom låg de inte i sovsäcken. Mellan dem stod en liten tallrik med rester av en måltid. Den sist överlevande hade inte ens krafter att föra ut den döde kamraten ur tältet. Det ger en tydlig bild av hur trötta de var dessa sista dagar. Utanför rasade naturkrafterna. Strindbergs död kom antagligen att påskynda dödsförloppet för de två övriga. Troligen låg Andrée och Fraenkel vid slutet i en slags dvala, ett comalikhande tillstånd, som gjorde att de vare sig orkade företaga sig något och så småningom ej heller behövde lida. Rent medicinskt tror jag man kan säga, att de frös ihjäl.

Det eftervärlden har förvånat sig över är hur det kunde komma sig att de dog på Vitön, omgivna av en myckenhet av proviant. Det som emellertid inte det, som är mest förvånande, utan snarare det, hur de orkade leva så länge!

### *Avslutning*

Man kan olika uppfattningar om uppläggning och genomförande av expeditionen med "Örnen", men en sak tror jag vi kan enas om, att männen höll ut förvånansvärt länge, att de visade en sådan påtaglig livsvilja och för den kamp de presterade under rådande vidriga förhållanden, för det måste man hysa den största beundran.

### **Summary**

Diseases on Arctic expeditions

Rolf Kjellström

The most dangerous decease in the Arctic was scorbutus. Especially dangerous was the decease for people who unwillingly had to spend an unplanned winter in the Arctic. From an archeological material we can see that in the 18th century Russians on Svaalbard only 5 per cent were defected by scorbutus. About the sane time Dutch poeople wre affected to a percentage of 78 per cent. Probably the Russians were more adjusted to spend the winter otn Svalbard. For the norwegians coming about hundred years ago in order to hunt in Svalbard scorbutus was dangerous 25 per cent were affected.

During an expedition 1912-1913 Douglas Mawson was affected and his friend Mertz died in the Antarctic. Many years later, 1969, it was revealed that they probably had been poisoned by A-vitamin. Nobody knows why the members on Andrée's expedition 1897 died. Many suggestions have been made: poisoning by tricchinae, carbonic oxide, A-vitamin or lead, scorbutus or suicide. But I think is is a matter of lack of liquid, as they had big problems to heat ice and snow to get water and it was not so obvious to feel the liquid lack. Through the increased urine production, increased transpiration and diarrhaea the lack of liquor was still more increasing. This lack of liquor meant that the blood volume decreased which led to exhaustion. Finally the men probably froze to death.

## Referenser

1. Kjellström, Rolf. *Polaräventyr*. 1995. Beträffande innehållet i denna artikel hänvisas till detta arbete bortsett från hänvisningarna nedan.
2. Lernhagen, Brev till redaktionen. *På Kryss&Till Rors*: 1998:1:40-41.
3. Kjellström, Rolf och Lindqvist, Kjell. Radioprogrammet "Vetandets värld". 1995.
4. Kjellström, Rolf. *Andrée-expeditionen och dess undergång – tolkningar nu och då*. The Centennial of S.A. Andrée's North Pole Expedition. Proceedings of a Conference on SA. Andrée and the Agenda for Social Science research of the Polar Regions. 1999:44-55.